1886
Lane Medical Library

Ueber

Cyclamin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserl. Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Nicolai Tufanow.

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. **R. Thoma.** — Prof. Dr. **B. Körber.** — Prof. Dr. **R. Kobert.**

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1886.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Referent: Prof. Dr. R. Kobert.
Dorpat, den 22. November 1886.
Nr. 407. Decan: Rachlmann.

Dem Andenken

meiner Eltern

gewidmet.

Beim Scheiden von hiesiger Hochschule ergreife ich mit Freuden die Gelegenheit allen meinen hochverehrten Lehrern für die vielfache Belehrung und Anregung hiermit meinen besten Dank auszusprechen.

Insbesondere gilt derselbe Herrn Prof. Dr. R. Kobert für die liebenswürdige Förderung und Unterstützung durch Rath und That bei vorliegender Arbeit.

Ebenso bitte ich Herrn Prof. Dr. G. Dragendorff, der mir bei meinen Untersuchungen in freundlichster Weise beigestanden, meinen aufrichtigsten Dank entgegennehmen zu wollen.

Herrn Dr. Krysinski spreche ich hiermit meinen wärmsten Dank aus für die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung des pathologisch-anatomischen Theiles dieser Arbeit.

Derselbe gilt auch Herrn Dr. Zaleski, der mich bei meinen Untersuchungen vielfach mit Rath und That unterstützt hat.

Inhaltsverzeichniss.

		Pag.
	A. Chemischer Theil.	
I.	Historisches	9
II.	Darstellung	10
III.	Eigenschaften	13
	a. der Substanz	13
	b. der wässerigen Lösung	1
IV.	Reactionen	19
V.	Cyclamiretin	21
VI.	Verhalten im Organismus	22
	B. Pharmacologischer Theil.	
I.	Historisches	23
II.	Die bei den Versuchsthieren auftretenden Erscheinungen nach intravenöser Application des Cyclamin	28
III.	Die durch intravenöse Cyclaminvergiftung bewirkten Veränderungen in den Organen und Geweben der Versuchsthiere	30
IV.	Wirkung auf das Blut	37
	a. auf defibrinirtes	37
	b. auf nicht defibrinirtes	42
V.	Wirkung auf die Gefässe	45
	a. Versuche an Fröschen	46
	b. Versuche an überlebenden Theilen des Warmblüters	47
	c. Beobachtung der Schwimmhautgefässe des Frosches unter dem Mikroskop	48
VI.	Wirkung auf das Herz	49
VII.	Wirkung auf die Stammesmuskeln	53
VIII.	Wirkung auf Respiration, Puls etc.	54
IX.	Wirkung auf den Darm	56
X.	Wirkung auf die Haut	56
XI.	Wirkung auf die Speichelsecretion	57
XII.	Wirkung auf das Nervensystem	58
XIII.	Folgeerscheinung der Cyclaminbeibringung per os	58
VIV.	Folgeerscheinungen der subcutanen Cyclaminbeibringung	60
	C. Toxicologischer Theil	61
	D. Therapeutischer Theil.	
I.	Historisches	63
II.	Therapeutischer Nutzen	68
	E. Versuchsprotocolle	70
	F. Literaturverzeichniss	91
	Thesen.	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0166

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

In den Knollen von Cyclamen europaeum, dem Alpenveilchen, einer zur Familie der Primulaceen gehörigen, und in Mittel-, Ost- und Südeuropa vorkommenden giftigen Pflanze, ist der wirksame Bestandtheil von Saladin[1]) entdeckt und mit dem Namen Arthanitin belegt worden; auch sind von demselben Autor die Eigenschaften dieser Substanz und das Verhalten derselben gegen Reagentien geprüft worden.

Später haben Buchner und Herberger[2]) Untersuchungen über dieselbe wirksame Substanz von Cyclamen angestellt und ihr den zweckmässigen Namen Cyclamin gegeben.

In Folge der Resultate, die in neuerer Zeit von de Luca[3]) und Klinger[5]) über Cyclamin erhalten sind, hat sich dasselbe als ein Glycosid erwiesen, während bis zu dieser Zeit man geneigt war dasselbe nach Saladin[1]) für ein Alkaloid zu halten.

Die für das Cyclamin aufgestellte Formel lautet nach de Luca[3]) C_2H_4O, nach Klinger[5]) und Mutschler[6]) $C_{20}H_{34}O_{10}$.

Bei der Spaltung des Cyclamin mit verdünnten Säuren hat Klinger[5]) 20,07% Zucker und 65,38% Spaltungs-

körper erhalten, Werthe, welche mit den von Mutschler[6]) erhaltenen: 35,58 % Spaltungskörper und 50,32 Zucker nicht übereinstimmen. Den Spaltungskörper nennt Klinger[5]) Cyclamiretin und gibt ihm die Formel $C_{14}H_{24}O_5$; nach Mutschler[6]) lautet die Formel $C_{15}H_{22}O_2$.

Während den Angaben de Luca's[3]) zu Folge bei Einwirkung von schmelzendem Kalihydrat auf Cyclamin unter Wasserstoffentwickelung eine eigenthümliche, im Wasser schwer lösliche Säure, und bei Salpetersäureeinwirkung saure Verbindungen entstehen, hat Mutschler[6]) in beiden Fällen nicht krystallisirbare Körper erhalten, deren nähere Zusammensetzung er nicht anzugeben vermag.

Das Cyclamin ist nach Mutschler[6]) kein aromatischer Körper, sondern ein in die Fettreihe gehöriges Glycosid.

II. Darstellung.

Das Cyclamin ist zuerst von Saladin[1]) rein dargestellt worden; später beschäftigten sich mit der Gewinnung desselben de Luca[3]) und Martius[4]), und diese Autoren haben Methoden angegeben, nach welchen die Reindarstellung und Ausbeute an Cyclamin Nichts zu wünschen übrig lassen.

Nach de Luca[3]) werden 4 Kil. der Knollen von Cyclamen mit aq. destill. abgewaschen, in kleine Stücke geschnitten und nebst 4 Liter rectificirten Weingeistes in eine geräumige Flasche gebracht. Das Ganze wird während 45 Tagen an einem dunklen Orte stehen gelassen und nach dieser Zeit der Alkohol abgegossen. Die Knollen werden dann in einem Mörser zerquetscht, mit 3 Liter Alkohol in dieselbe Flasche gebracht und nach einem Monate der Al-

kohol durch Auspressen getrennt. Den Rückstand verwandelt man in einen Teig und lässt diesen wiederum mit 2 Liter Alkohol 20 Tage lang in Berührung; der Alkohol wird durch Auspressen getrennt und mit den beiden vorigen Tincturen vereinigt, filtrirt und der grösste Theil des Alkohols durch Destillation im Wasserbade wiedergewonnen. Der dabei erhaltene Rückstand von gelatinösem Aussehen wird, vor dem Lichte geschützt, in einer Porzellanschale im Wasserbade zur Trockne verdampft und dann mit kaltem, rectificirtem Weingeist ausgezogen. Die alkoholischen Lösungen von dieser Behandlung werden ebenfalls vereinigt, filtrirt, in eine Schale gegossen und 40 Tage lang an einem dunkelen, kühlen Orte der freiwilligen Verdunstung überlassen. Die nach dieser Zeit auf dem Boden der Schale in Form kleiner Anhäufungen sich findende weissliche, amorphe Substanz wird sorgfältig gesammelt, mehrere Male mit kaltem Alkohol abgewaschen und darauf in siedendem Alkohol gelöst. Diese alkoholische Lösung setzt beim Erkalten den aufgelösten Stoff immer wieder in derselben Form kleiner, amorpher Häufchen ab; dies ist das Cyclamin, welches man vor dem Lichte geschützt im luftleeren Raume neben Schwefelsäure trocknet.

Das Verfahren, dessen Martius[4]) zur Darstellung des Cyclamin sich bediente, besteht darin, dass man 6 Pfund getrocknete und gröblich zerstossene Knollen mit 18 Liter Alkohol von 97 % Tr. in einer kupfernen Blase übergiesst, 4—5 Liter Alkohol abdestillirt und erkalten lässt. Den überdestillirten Weingeist bringt man in die Blase zurück und wiederholt das Verfahren durch Abdestillation noch 2—3 mal. Erkaltet, presst man den weingeistigen Auszug aus, filtrirt, und bringt das Filtrat wieder in die vorher gereinigte Blase. Man destillirt solange, bis etwa noch 2

Maass Flüssigkeit in der Blase befindlich sind, welche man nach dem Erkalten in eine weithalsige Flasche giesst. Mit dem Pressrückstande wird dieselbe Procedur vorgenommen und das concentrirte Filtrat den früher erhaltenen beigemischt. Die Flüssigkeit lässt man an einem kühlen Orte stehen. Nach etwa 3—10 Wochen wird das ausgeschiedene Cyclamin auf ein Filter gebracht und es langsam, aber anhaltend mit kaltem Alkohol gewaschen, bis das Abtropfende kaum mehr gelb erscheint. Das noch feuchte Cyclamin wird nun mit thierischer Kohle kochend in Alkohol gelöst und heiss filtrirt. Durch Abkühlen der durchgelaufenen Flüssigkeit und durch Rühren mittelst eines Glasstabes bewirkt man die Ausscheidung des Cyclamin in kleinen weissen flockigen Körnern. Auf ein Filter gebracht, über Nacht stehen gelassen und dann anhaltend mit kaltem Alkohol abgewaschen wird das nun reine Cyclamin, dicht in Filtrirpapier eingeschlagen und an der Luft dem Trocknungsprocess überlassen.

Diese beiden Darstellungsmethoden sind sehr einfach, haben aber das Missliche, dass bis zur vollständigen Ausscheidung des Cyclamin aus dem Extract Monate nöthig sind. Dieser Umstand zwang mich den anfangs gefassten Entschluss aufzugeben, das zu meinen Versuchen nöthige Cyclamin selbst darzustellen und bezog ich dasselbe von Merck in Darmstadt. Die ersten Versuche wurden angestellt mit einem Präparate, welches von Prof. Kobert aus frischen von Gehe & Comp. gütigst gelieferten italienischen Knollen angefertigt und mir freundlichst zur Verfügung gestellt worden war.

III. Eigenschaften

a. der Substanz.

Das Cyclamin ist ein blendend weisses, undurchsichtiges, zerreibliches, lockeres und geruchloses Pulver, welches sich unter dem Mikroskop als aus rundlichen Kugeln und Conglomeraten derselben bestehend zeigt. Mutschler[6]) gibt an, unter günstigen Umständen Cyclamin erhalten zu haben, welches Körner aufwies, die aus einem Haufwerk von um einen Punkt gruppirten Krystallnadeln bestanden, ein Befund, welcher, wie de Luca[3]) gezeigt hat, zu Stande kommen kann, wenn coagulirtes oder in Wasser gelöstes Cyclamin sich spontan zersetzt, wobei unkrystallisirbare Glycose und krystallisirbarer Mannit auftreten; weisses und unzersetztes Cyclamin ist nach diesem Forscher unkrystallisirbar.

Der Geschmack des Cyclamin ist unangenehm widrig, scharf und hinterlässt ein Kratzen im Halse; sein Staub erregt heftiges Niesen.

Beim Erhitzen auf Platinblech giebt das Cyclamin eine voluminöse Kohle, welche vollkommen ohne Rückstand verbrennt. Beim Erhitzen auf 200° färbt es sich braun und schmilzt bei 236°. Feuchter Luft ausgesetzt, nimmt das Cyclamin an Volumen zu, indem es eine grosse Menge Wasser absorbirt. Mit wenig Wasser angerührt, giebt es eine schmierige, klebrige, durchsichtige Gallerte.

Das Cyclamin ist klar löslich in Wasser bei einer Verdünnung von 1:300; gesättigtere Lösungen sind stark opalisirend; eine 2%ige Lösung ist schon mehr als eine Suspension von Cyclamin in Wasser zu bezeichnen; beim Stehen setzt sich nämlich ein Theil des ungelösten Cyclamin zu

Boden, und die Lösung muss daher jedesmal vor dem Ge brauche umgeschüttelt werden.

Das Cyclamin löst sich leicht in verdünntem, wenige leicht in absolutem Alkohol; Essigsäurezusatz erhöht di Löslichkeit in dem Letzteren. Ferner löst es sich meh weniger leicht in Methylalkohol, Glycerin und Essigäther unlöslich ist es in Aether, Chloroform, Amylalkohol, Schwe felkohlenstoff, Benzol, Petroleumäther, Terpentinöl und ande ren ätherischen Oelen.

Eine interessante Erscheinung bietet das Verhalte des Cyclamin zu einer schwachen alkoholischen Salicyl säurelösung. Fügte ich nämlich zu 1—2 Ccm. der erwähnte Lösung etwa 5 Mgrm. Cyclamin und erwärmte, so löste sich das Cyclamin darin klar auf, um nach dem Erkalten eine homogene gelatinöse Masse zu bilden, welche so fest wurde, dass beim Umkehren des Glases Nichts herausfloss. Erwärmte ich dasselbe wiederum oder setzte ein Alkali oder eine Säure hinzu, so löste sich die Masse im Augenblicke auf.

b. der wässerigen Lösung.

Wässerige Cyclaminlösungen reagiren weder sauer noch alkalisch und erzeugen beim Schütteln reichlichen Schaum, wie Seifenwasser. Sie coaguliren, wenn man sie einer Temperatur von 60—75° aussetzt, und es lösst sich das Gerinnsel nach dem Erkalten und nach mehrtägiger Ruhe in der Mutterlauge wieder auf. Beim Stehen am Licht zersetzen sich wässerige Cyclaminlösungen leicht, während an dunkelen Orten aufbewahrte Lösungen sich lange Zeit unzersetzt halten können.

Werden wässerige Cyclaminlösungen nach Zusatz von Säuren gekocht, so erleidet das Cyclamin unter Aufnahme von Wasser eine Spaltung in Zucker und Cyclamiretin. Am leichtesten und vollständigsten soll nach Mutschler[6]) diese Spaltung zu Stande kommen bei Anwendung von Salzsäure. Ich habe sowohl die Salzsäure als auch die Schwefelsäure zu einer Reihe von Spaltungen benutzt und habe bei Beiden nur wenig differirende Werthe erhalten.

Die Trockensubstanz, bei 85° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wurde jedesmal in ca. 30 Ccm. destillirtem Wasser zu einer 1%-igen Lösung gelöst und zu derselben in einer Reihe der Spaltungsversuchen je 1 Ccm. der officinellen Salzsäure, in einer anderen je 2 Ccm. derselben Säure und in einer dritten je 2 Ccm. einer concentrirten Schwefelsäure zugesetzt. Diese Lösungen wurden 7 Stunden lang auf dem Wasserbade gekocht und darauf die Menge des Zuckers und des Spaltungskörpers chemisch bestimmt.

Für die erste Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 7 Spaltungen

41,06 % Zucker berechnet als Traubenzucker und 41,13 % Cyclamiretin; im Ganzen 82,19 %.

Für die zweite Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 2 Spaltungen

61,13 % Zucker und 38,51 % Cyclamiretin; im Ganzen 99,64 %.

Für die dritte Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 3 Spaltungen

59,98 % Zucker und 37,61 % Cyclamiretin; im Ganzen 97,59 %.

Aus den erhaltenen Resultaten glaube ich den Schluss ziehen zu können, dass vermehrter Gehalt an Säure in der

zu spaltenden Flüssigkeit einen grösseren Ertrag an Zucker liefert, und dass sowohl Salzsäure wie Schwefelsäure gleich leicht die Spaltung herbeiführen, obwohl Mutschler[6]), welcher neuerdings das Cyclamin eingehender beschrieben hat, der Schwefelsäure eine nur geringe Spaltungskraft vindicirt. Die bisher über diese Spaltung aufgestellten Formeln sind entschieden unrichtig; es gelang mir jedoch nicht aus meinen Werthen eine neue einfache Spaltungsformel abzuleiten.

Die Zersetzung des Cyclamin wird, wie bereits Mutschler[6]) gezeigt hat, ausserdem noch herbeigeführt durch mehrere Tage lang dauerndes Kochen von Cyclaminlösungen, ohne Säurezusatz, in fest verschlossenen Flaschen und durch Bierhefe. Mit Emulsin habe ich bei meinen Versuchen die Spaltung des Cyclamin nicht nachweisen können, obgleich Mutschler[6]) eine solche erreicht zu haben angiebt.

Ebenfalls unwirksam auf Cyclamin haben sich erwiesen der Speichel, der Magensaft und der Pankreassaft.

Auf den Rath des Herrn Prof. Kobert prüfte ich die Wirkung des Cyclamin auf die Kuhmilch und erhielt ein ganz überraschendes Resultat, welches ich im Folgenden mittheile:

Fügt man zu etwa 5 Ccm. Kuhmilch 1 Ccm. 2-%igen Cyclaminlösung und lässt beide gut mit einander sich mischen, so bemerkt man bereits nach einer halben Stunde beim Halten des Reagensglases gegen das Licht eine Zersetzung der Milch eintreten, indem in einer hellen erscheinenden Flüssigkeit dunkle, gleichmässig vertheilte Flocken auftreten. Nach einer Stunde etwa beginnt eine scharfe Trennung der Milch in eine mehr heller und eine dunkel erscheinende Partie, und zwar nimmt mit der Zeit die hel-

lere, untere Schicht an Grösse zu, während die dunkle, obere dem entsprechend abnimmt und eine undurchsichtige homogene Masse bildet.

In einer der Milchproben, welche ich zu meinen Versuchen benutzte, betrug das Volumen der dunklen Schicht nach einer Stunde, vom Beginn des Versuches an gerechnet, 5 Ccm.; nach einer Stunde 15 Minuten 4 Ccm.; nach 2 Stunden 30 Min. 3 Ccm.; nach 12 Stunden 2 Ccm. und blieb das letztere Volumen von nun an constant. 5 Ccm. derselben Milch ohne Cyclaminzusatz, setzten nach 12-stündigem Stehen kaum $^1/_3$ Ccm. Rahm ab.

Um zu sehen, in welcher Weise das Cyclamin die Milch beeinflusst, wurde zu einem Tropfen der Milch auf dem Objectträger vom Rande des Deckgläschens aus etwas von der Cyclaminlösung zugelassen. In demselben Augenblicke erfolgte eine Veränderung im mikroskopischen Bilde. Die sonst getrennt stehenden Fettkügelchen vereinigten sich zu Haufen, verklebten an ihrer Peripherie mit einander und flossen schliesslich zu unförmlichen Klumpen zusammen. Es scheint also offenbar durch Einwirkung des Cyclamin auf die Milch, der normale Zustand derselben aufgehoben zu werden, indem die sonst von einander getrennt stehenden, in einer eiweisshaltigen Flüssigkeit suspendirten Fettkügelchen anfangs zu Flocken und Klumpen zusammentreten, um darauf eine homogene Fettmasse an der Flüssigkeitsoberfläche zu bilden.

In meinen Versuchen benutzte ich 2 Ctm. im Durchmesser haltende Reagensgläser, an deren Aussenfläche der Länge nach schmale Papierstreifen geklebt wurden. Auf diesen markirte ich das Flüssigkeitsniveau eines jeden der 6 eingeführten Ccm. Wasser. Nach Entfernung der letzteren und gehörigem Trocknen des Glases wurde 1 Ccm.

destillirten Wassers, welches 0,02 Grm. Cyclamin enthielt, in das Reagensglas gebracht, so dass die Flüssigkeitsoberfläche genau der ersten Marke, vom Boden des Glases gerechnet, entsprach. Der übrige Raum bis zur 6. Marke wurde mit der zu prüfenden Milch gefüllt, das Glas mehrmals vorsichtig geschwenkt, damit die beiden Flüssigkeiten gut mit einander sich mischten und darauf bei einer Temperatur von ca. 20° C. der Ruhe überlassen.

In einer der auf diese Weise hergerichteten Milchproben betrug nach 12 stündigem Stehen die ausgeschiedene Fettschicht 2,25 Ccm., während 5 Ccm. von derselben Milch ohne Cyclaminzusatz kaum ½ Ccm. Fett abgesetzt hatten.

Um zu erfahren, ob alles in der Milch befindliche Fett durch Cyclamin ausgeschieden wird, machte ich nach der von H. Klinger[1]) neuerdings angegebenen Methode die Fettbestimmung, sowol der durch Cyclamin ausgeschiedenen Masse, als auch der im Controllglase befindlichen unversetzten Milch und erhielt in beiden Fällen die gleiche Menge Fett, welche sich für die Versuchsmilch approximativ zu 5 % berechnen liess.

Damit ist also der Beweis geliefert, dass durch Cyclamin alles Fett der Milch an ihre Oberfläche abgesetzt wird.

Nach diesem Versuche entspräche 0,25 Ccm der nach 12 Stunden durch Cylamin ausgeschiedenen Fettschicht einem Fettgehalt der Milch von 1 %.

Dieselbe Milch zur Hälfte mit Wasser verdünnt und mit Cyclamin versetzt, gab genau nur halb so viel Fett als wie bei der unverdünnten.

---

1) Chemiker-Zeitung 1886 Nr. 31. Rep. anal. Chem. 1886. 6, 545.

Dank der gütigen Erlaubniss des Directors der hiesigen Geburtshilflichen Klinik, des Herrn Prof. Dr. Runge wurde es mir möglich auch den Fettgehalt der Milch zweier Wöchnerinnen mit Cyclamin zu bestimmen. Die Milch der Einen gab nach 12 stündigem Stehen 1,75 Ccm., die der Anderen 1,25 Fett; procentisch berechnet etwa 3,9 % und 2,8 % Fett.

Mit diesen Versuchen will ich gezeigt haben, dass dem Cyclamin die Eigenschaft zukommt, die ganze in der Milch enthaltene Fettmenge zur Ausscheidung zu bringen, deren Volumen nach 12 stündigem Stehen für ein- und dieselbe Milchprobe constant ist.

Wie aber die Grösse des Volumens zum Procentgehalt der Milch an Fett sich verhält, kann ich jetzt mit Bestimmtheit nicht angeben, weil dazu eine grössere Reihe von Beobachtungen und Bestimmungen gehört, als von mir ausgeführt worden ist. Ich hoffe darüber in nächster Zeit Näheres mittheilen zu können.

IV. Reactionen.

Concentrirte Schwefelsäure giebt mit Cyclamin erst eine gelbe, dann eine gelbrothe Färbung, welche beim Erwärmen in Dunkelroth und schliesslich in Violettroth übergeht. Auf Zusatz von viel Wasser verschwindet diese Farbe und es entsteht ein weisser Niederschlag.

Bichromatzusatz lässt an der Berührungsstelle eine intensiv grüne Färbung eintreten.

In concentrirter Salpetersäure löst sich das Cyclamin ohne Farbenveränderung.

Bichromatzusatz giebt eine Grünfärbung beim Erwärmen.

In concentrirter Salzsäure löst sich das Cyclamin klar auf; erwärmt, tritt eine Trübung ein, darauf ein weisser Niederschlag.

Zusatz von Bichromat gibt zu keinerlei Farbenreaction Anlass.

Concentrirte Essigsäure löst Cyclamin leicht.

Auch hier bedingt Bichromatzusatz keine Farbenänderung.

Phosphorsäure löst das Cyclamin in der Kälte nicht auf; erwärmt löst es sich in derselben, ohne nachfolgende Zersetzung.

Gallussäure coagulirt das Cyclamin.

Verdünnte Säuren lösen das Cyclamin leicht und lassen beim Kochen einen flockigen Niederschlag entstehen. Eine Ausnahme hiervon bilden die Essigsäure und die Phosphorsäure.

Ammoniak löst das Cyclamin leicht auf; Essigsäurezusatz lässt die Lösung klar.

Ebenso wie Ammoniak verhalten sich die Natronlauge, die Kalilauge und die Alkalicarbonate.

Durch Galläpfeltinctur wird das Cyclamin nicht beeinflusst.

Ferrocyankalium löst das Cyclamin erst beim Erwärmen und scheidet es nach dem Erkalten flockig aus.

Ferridcyankalium löst das Cyclamin nicht.

Durch Jodkalium wird das Cyclamin in der Wärme ohne Farbenänderung gelöst.

Kaliumbichromat
Picrinsäure
Barythydrat
Bleizucker
Essigsaures Zink
Eisenchlorid
Arsenige Säure
Platinchlorid
Chlorbaryum
Salpetersaures Baryt

} verändern wässerige Cyclaminlösungen nicht.

Bleiessig lässt in einer Cyclaminlösung einen Niederschlag entstehen, welcher in Essigsäure und Salpetersäure löslich ist.

Beim Kochen mit alkalischer Kupferoxydlösung entsteht ein weisser Niederschlag; eine Abscheidung von Kupferoxydul findet dabei nicht statt.

Kaliumpermanganat wird durch Cyclaminlösungen reducirt.

Chlorzinn gibt mit Cyclaminlösungen in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Salpetersaures Silber wird beim Kochen mit einer Cyclaminlösung gelbbraun gefärbt.

Quecksilberchlorid erzeugt mit Cyclaminlösungen erwärmt eine leichte Trübung.

Cyclaminlösungen nehmen Brom- und Chlordämpfe leicht auf und coaguliren dabei.

V. Cyclamiretin.

Das Cyclamiretin ist ein weisser amorpher Körper; geruch- und geschmacklos; löslich in Alkohol und Aether,

unlöslich in Wasser, Kali- und Natronlauge, Ammoniak, kohlensauren Alkalien und Barytwasser.

Mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich das Cyclamiretin violettroth.

In concentrirter Salpetersäure lösst sich das Cyclamiretin in der Kälte nur schwer; erwärmt geht die Lösung leicht vor sich unter Gelbfärbung, und es entwickeln sich dabei gelbbraune Dämpfe.

Concentrirte Salzsäure löst das Cyclamiretin nicht, während

Concentrirte Essigsäure das Cyclamiretin leicht mit blassgelber Farbe löst.

VI. Verhalten im Organismus.

Ob das Cyclamin als solches oder zersetzt im Organismus zurückgehalten oder durch die Niere oder den Darm ausgeschieden wird, darüber kann ich Nichts aussagen. Alle meine Bemühungen das Cyclamin oder dessen Spaltungsproducte im Harn und Koth mit Cyclamin vergifteter Thiere mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln aufzufinden, waren erfolglos.

B. Pharmacologischer Theil.

I. Historisches.

Das Cyclamin gehört zur pharmacologischen Gruppe des Saponin, zu welcher ausser dem sogenannten Saponin selbst, noch das Senegin, das Digitonin und das Parillin oder Smilacin gerechnet werden. Nach Harnack [1]) zeigen diese Substanzen viel Aehnlichkeit in ihrem Verhalten gegen den thierischen Osganismus. Am stärksten wirksam erweise sich das Cyclamin und das Saponin, am schwächsten das Parillin. Ihre Wirkung sei theils local, indem sie an der Applicationsstelle Reizung und Entzündung hervorrufen, theils allgemein, indem sie vom Blute aus besonders das Nerven- und Muskelsystem afficiren. Die unversehrte äussere Haut werde durch dieselben kaum beeinflusst; nur wenn sie auf verletzte Hautstellen oder in das Unterhautzellgewebe gebracht werden, dann riefen sie heftige Entzündung hervor. Auf die Schleimhaut sei die Wirkung dieselbe und in Folge dessen komme es zu verschiedenen reflectorischen Bewegungen, wie Niesen, Husten, Erbrechen. Ueber ihr Verhalten im Blute sei noch wenig bekannt: das Cyclamin zerstöre in concentrirter Lösung die Blutkörperchen. In das Blut gebracht, zeigen sie eine Wirkung auf

1) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1883, p. 787.

die Herzaction und die Respiration; ebenso auch auf die Muskeln und schliesslich auch auf die verschiedensten Theile des Nervensystems.

Von diesen zur Saponingruppe gehörenden Substanzen ist besonders das sogenannte Saponin in seiner Wirkung auf den thierischen Organismus von Pelikan [1]) und darauf von Köhler [2]) und von Lhomme [3]) einer näheren Untersuchung unterzogen worden.

Köhler giebt an, dass beim Einführen des Saponin in's Blus schnell eintretende Verlangsamung des Herzschlages und vorübergehende Herzstillstände eintreten, hervorgerufen durch eine Lähmung der Hemmungs- und Beschleunigungsnerven des Herzens, zum Theil auch durch eine Affection der Herzmuskulatur, welche jedoch mikroskopisch keine wahrnehmbare Veränderung der feineren Structur veranlasse. Beim Hunde gehe dem Tode eine Beschleunigung der Herzaction voraus.

Die nach Saponinvergiftung eintretende Lähmung der Respiration ist nach Köhler [4]) ebenfalls centralen Ursprungs. Die Muskeln an der Injectionsstelle büssen nach Saponininjection ihre Erregbarkeit in kurzer Zeit ein und verfallen der Todtenstarre, ohne dass sie eine Veränderung ihrer feineren Structur erleiden.

Die soeben besprochene Wirkung des Saponin auf den thierischen Organismus bezieht sich jedoch nur auf das Handelssaponin. Dragendorff und Boehm [5]) fanden

---

1) Pelikan, Berlin. klin. Wochenschrift 1867. 36, 186, Bulletin d. Kaiserl. Acad. zu St. Petersb. XII. 1867, 253—59.

2) H. Köhler, Die locale Anästhesirung durch Saponin. Halle 1873.

3) Lhomme, Thèse pour le doctorat en medicine. Paris 1883.

4) a a. O. 5) Christophsohn. Diss. Dorpat 1874. Vergleichende Untersuchungen über das Saponin.

nämlich, dass das Saponin um so wirkungsloser wurde, je reiner es war.

Nach Kobert's[1]) Untersuchungen ist reines Saponin welches bisher nur Geuther und Stütz[2]) unter den Händen gehabt haben, vollkommen wirkungslos; zwei von Kobert in dem Handelssaponin gefundene Bestandtheile, welche er mit dem Namen Quillajasäure und Sapotoxin belegt, sollen nach Demselben die Giftigkeit des Saponin bedingen.

Auch im Betreff des Cyclamin sind bereits mehrfache Untersuchungen ausgeführt worden.

So stellten Cl. Bernard[3]) und de Luca[3]) die ersten Versuche an Thieren mit dem frischen Safte der Cyclamenknolle an und gelangten zu dem Schluss, dass die Wirkung des Saftes eine Aehnlichkeit besitze mit der von Curare, aber schwächer.

Pelikan[4]), welcher mit Cyclamin an Fröschen experimentirte, gelangte zu dem Resultate, dass das Cyclamin zu den reizenden Giften gehöre, indem es in der Mundhöhle, dem Schlunde und Magen immer die Symptome der Entzündung hervorrufe, und es in erster Linie weder auf das Herz, noch auf die Muskeln und motorischen Nerven wirke, und dass die von ihm als das constanteste Symptom beobachtete, die rasch verminderte Stärke und das schnelle gänzliche Verschwinden der Reflexbewegungen, als untergeordnete Erscheinungen aufgefasst werden müssten.

Schroff[5]) benutzte zu seinen Versuchen mit Cyclamin Kaninchen, denen er die Substanz subcutan, in den Magen, in die Luftwege, in den Mastdarm und in die Peritonealhöhle beibrachte.

1) Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Strassburg. Schluss der Sitzung vom 19. Sept. 1885.

2) Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 218, 1883, p. 231.

Auf Grund der erhaltenen Resultate behauptete er, dass Cyclamin bei unmittelbarer Einwirkung auf die Respirations- und die Darmschleimhaut Entzündung hervorrufe. Ein Einfluss auf das Cerebro-Spinalsystem finde dabei nicht statt, Im Magen bewirke das Cylamin keine Entzündung, wohl aber Uebelkeit, Erbrechen. Eine besondere specifische Beziehung zu den einzelnen Organen komme dem Cyclamin nicht zu, ausser zu den Speicheldrüsen, deren Absonderung auch dann vermehrt wurde, wenn das Gift mit denselben in keinen unmittelbaren Contact gelange, woraus auf den Uebergang des Cyclamin in das Blut geschlossen werden müsse.

In das Unterhautzellgewebe gebracht, verursache das Cyclamin heftige, in Brand endende Entzündung, welche keine allgemeine Vergiftungserscheinungen veranlasse.

Ausserdem giebt Schroff[s]) an, dass das Cyclamin wie auch der Saft der Knolle zwar einen wesentlichen Theil der Wirkung der Cyclamenknolle besitze, jedoch nicht die ganze Wirkung derselben. Weder Cyclamin, noch der frische Saft der Wurzel vermögen eine Gastritis zu erzeugen, wohl aber der Genuss der frischen und getrockneten Wurzel und des aus ihr bereiteten alkoholischen Extractes.

Es sei also das Cyclamin ein remedium acre, welches locale Entzündung verursache und habe nicht die geringste Aehnlichkeit mit Curare.

Harnack[1]) vergleicht die muskellähmende Wirkung des Cyclamin mit der des Apomorphin, durch welches nach kleinen Dosen (1—5 Mgmr.) eine bedeutende Herabsetzung der Muskelerregbarkeit, nach grösseren Gaben complete

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. II 1874. pag. 301.

Lähmung hervorgerufen wird, ohne jedoch, wie das Coffein es thue, den Muskel starr zu machen.

Wie sich aber das Cyclamin, unmittelbar ins Blut gebracht, zum Organismus verhalten soll, darüber liegen keine besonderen Arbeiten vor. Es findet sich nur eine Mittheilung von Schroff[8]), wo er sagt:

„Um mich noch mehr zu überzeugen, dass die Wirkung des Cyclamin vorzugsweise eine örtliche, auf das Applicationsorgan beschränkte ist, und dass das Cerebrospinalsystem jedenfalls keinen Antheil daran nimmt — es müsste denn das Cyclamin unmittelbar in den Blutstrom übergeführt werden, in welchem Falle, wie ich mich durch einen Versuch überzeugt habe, in etwa 2 Minuten der Tod unter Convulsionen erfolgte, wie dies übrigens nach den mannigfaltigsten selbst indifferenten in das Blut unmittelbar eingebrachten Stoffen so oft der Fall ist - stellte ich etc. . ."

Da nun Erfahrungen in Bezug auf die Wirkung des Cyclamin auf den thierischen Organismus nach intravascularer Application so gut wie gar nicht vorliegen und solche zu besitzen es doch wünschenswerth sein muss, so nahm ich den Vorschlag des Prof. Kobert, das Cyclamin in dieser Richtung zu prüfen mit Freuden an und theile im Folgenden die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit. Es kam mir dabei hauptsächlich darauf an festzustellen, ob das Cyclamin qualitativ gerade so wirkt wie die von Kobert als characteristischste Substanz der Saponingruppe aufgestellte Quillajasäure, oder nicht, und ich bin bei diesen meinen Untersuchungen, wie ich gleich im Voraus bemerken will, zu dem Resultate gekommen, dass zwischen der Wirkung des Cyclamins und der Quillajasäure ganz wesentliche Unterschiede bestehen.

II. Die bei den Versuchsthieren auftretenden Erscheinungen nach intravenöser Application von Cyclamin.

Gleich nach der Einspritzung mittlerer Gaben (5—6 Mgrm. pro Kil.) von Cyclamin, wonach der Tod in 1—2 mal 24 Stunden zu erfolgen pflegt, zeigen die Thiere nichts von der Norm Abweichendes, ausser dass sie ruhiger werden, als sie vor der Injection waren.

Das erste Symptom der Vergiftung ist die nach 7—10 Stunden auftretende Hämoglobinurie resp. Methämoglobinurie [1]). Der Harn zeigt eine prachtvoll violettrothe Farbe, ist etwas trübe und erinnert, nachdem er filtrirt ist, an Rothwein. Im Harnsediment sind mikroskopisch farblose Blutkörperchen, Epithelien und feinkörniger Detritus nachzuweisen. Rothe Blutkörperchen sind nicht vorhanden. Spectroskopisch zeigt der Harn die für das Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsbänder, welche nach Zusatz vom Schwefelammonium in ein breites, nämlich das des reducirten Hämoglobin übergehen. Eiweiss ist im Harn nur wenig vorhanden. Zucker fehlt.

Der Appetit ist meist am zweiten Tage geschwunden, dafür aber hat das Thier grossen Durst. Das Genossene wird stets sehr bald nach der Aufnahme ausgebrochen.

Erbrechen ist in allen Fällen beobachtet worden und tritt dasselbe bald früher bald später ein. Das Er-

1) Es ist mir wohl bekannt, dass nach Hoppe-Seyler gelöstes Hämoglobin beim Durchgang durch die Niere in Methämoglobin umgewandelt und als solches im frischen Harne erscheint. Es gelang mir jedoch nie im Harn meiner Versuchsthiere, auch wenn derselbe ganz frisch war, das Methämoglobinspectrum nachzuweisen.

brochene besteht aus schleimigen mit Schaum untermisch-Massen von schmutzig schwarzgrüner Farbe, denen Speisereste, wenn solche vorhanden waren, beigemischt sind.

Durchfälle werden selten beobachtet und dann meist während eines Brechactes. Die Kothausscheidung ist nicht vermehrt. In einzelnen Fällen wurde überhaupt kein Koth entleert.

Die Schwäche in den Extremitäten, welche die Thiere zum Stehen und ordentlichen Gehen unfähig macht, tritt sehr deutlich erst vor dem Tode ein. Diese Schwäche wird immer hochgradiger, so dass die Thiere, wenn sie zum Gehen gezwungen werden, umfallen und alle Bemühungen sich zu erheben fruchtlos sind, ein Zustand, welcher dem durch Curare hervorgerufenen in gewisser Beziehung ähnlich sieht. Gewöhnlich liegen oder sitzen die Thiere in ihren Käfigen ruhig und reagiren beim Anrufen nur durch langsame Bewegungen mit dem Kopfe.

Die Respiration wird gegen das Ende hin beschleunigt und erschwert, während zu Anfang dieselbe normal ist.

Die Herzpulsation wird 2—3 Stunden vor dem Tode sehr arrythmisch. Es erfolgen meist zwei Schläge hinter einander, darauf eine längere Pause, dann wieder zwei Schläge oder auch nur ein einziger auf einmal.

Der Tod erfolgt unter hochgradiger Dyspnoë; bisweilen treten Krämpfe hinzu. Die Thiere sind stark abgemagert und cyanotisch. Bei Injection kleiner Mengen (2—3 Mgrm. pro Kil) erfolgt der Tod in 4—6 Tagen unter den genannten Krankheitserscheinungen.

Grosse Mengen (0.02 Grm. pro Kil.) bewirken den Tod noch während oder gleich nach der Injection unter den Zeichen der Erstickung.

In allen Fällen ist die Leichenstarre stark ausgeprägt und tritt sehr bald nach dem Tode ein; besonders ist dieses letztere der Fall bei Thieren, welche längere Zeit krank gewesen sind. Bei Vögeln war schon während des Lebens eine gewisse Steifigkeit in den Extremitäten auffallend.

III. Die durch intravenöse Cyclaminvergiftung bewirkten Veränderungen in den Organen und Geweben der Versuchsthiere.

Das Herz wird auch in den sofort nach dem Tode zur Section gekommenen Fällen stillstehend angetroffen; durch Reize nicht erregbar, mit Blut gefüllt, welches bald geronnen bald flüssig ist; rechterseits reichlicher als linkerseits. Makroskopisch nimmt man an demselben Folgendes wahr. Herzmuskel blass. Endocardium stark getrübt. Valv. bicuspidalis an ihrem freien Rande in allen Fällen mit röthlicher Sulze infiltrirt; in einem Falle zahlreiche linsengrosse Hämorrhagien in der Substanz der Klappe (Vers. XXIII). Kranzgefässe zum Theil mit geronnenem zum Theil mit flüssigem Blute gefüllt. Die grossen Gefässe gelblich tingirt. Mikroskopisch untersucht, erscheint die Muskelsubstanz degenerirt. Die Querstreifung fehlt stellenweise; an deren Statt sind Längsstreifen vorhanden, bestehend aus an einander gelagerten kleinen stark lichtbrechenden Körnchen. Dann aber giebt es Stellen, an denen von der Muskelsubstanz Nichts mehr zu sehen ist; dieselbe ist in eine klumpige Masse verwandelt, in welcher massenhaft kleine stark lichtbrechende Körnchen sich be-

finden. Während der mikroskopischen Untersuchung der Muskulatur eines frischen, sogleich nach dem Tode zur Section gekommenen Herzens (Vers. XXI) konnte die Gerinnung des verflüssigten Sarcolemminhaltes gut beobachtet werden.

Die Lunge ist eher blutarm als blutreich zu bezeichnen, meist ecchymosirt, ihr Gewebe lufthaltig. Die Lungenränder emphysematös. Venen mit meist flüssigem Blute gefüllt; Arterien leer. Bronchien enthalten gelbröthlich gefärbten Schaum.

Mikroskopisch zeigen die Lungen das Bild einer Bronchopneumonie. Die Bronchien deren Epithel noch erhalten ist, mit einer feingranulirten Masse ausgefüllt; die Alveolarsepta stark verdickt und durch das unregelmässig aufgelagerte Epithel verbreitert. Auch in dem Lumen der Alveolen sind mehr weniger veränderte Epithelien aufzufinden. In einzelnen Fällen sind die Alveolen mit gut erhaltenem Blute angefüllt.

Die Milz erweist sich makroskopisch diffus dunkelroth gefärbt: Zeichnung undeutlich; in den Gefässen bald geronnenes, bald flüssiges Blut.

In einem Falle zeigte die Milz unter dem Mikroskop neben einer bedeutenden Ectasie ihrer Gefässe, in denselben nussbraune Gerinnsel, welche nicht das ganze Gefäss ausfüllten, sondern in Stücke gebrochen zu sein schienen.

In einem anderen Falle waren die Veränderungen weit tiefer: die ganze der Kapsel anliegende Parenchymzone in der Breite von etwa 210 μ stellte eine braune, homogene, geronnene Masse dar. Die Pulpa war stellenweise gänzlich geschwunden und durch ein feingranulirtes farbloses Gerinnsel ersetzt, in welchem nur hier

und da einzelne Zellen liegen. Durch die ganze Milz ziehen sich nach allen Richtungen hin die oben beschriebenen Gerinnsel, welche auf den ersten Blick für zahlreiche und ganz unregelmässig angeordnete Trabekel gehalten werden können.

Die Niere vergrössert, makroskopisch auf dem Durchschnitt von gleichmässig dunkelrother Farbe; in den Gefässen theils geronnenes, theils flüssiges Blut; Grenze zwischen Subs. medullaris und corticalis undeutlich oder vollständig geschwunden; die letztere gestreift.

In allen mikroskopisch untersuchten Fällen zeigen die Nieren einen ausgesprochenen Charakter der parenchymatösen, desquamativen Nephritis, welche in einigen Fällen mit einer Glomerulo-Nephritis combinirt ist. Die Trübung des Epithels der Harnkanälchen ist in verschiedenen Fällen eine verschieden hochgradige. In der Mehrzahl der Fälle ist sie so stark, dass weder die Zellgrenzen noch die Zellkerne mehr unterscheidbar sind. Das in den Harnkanälchen liegende Epithel und die dieselben ausfüllende Masse ist granulirt; die in dieser Masse liegende Kerne, wenngleich gut färbbar, nicht begrenzt. In einem Falle (Vers. XXV) waren die gewundenen Harnkanälchen fast durchweg mit einer grobkörnigen nussbraunen, stark lichtbrechenden Masse ausgefüllt, welche sich auch bei der schwächsten Vergrösserung von dem übrigen Parenchym deutlich abhob, indem eine gelbe Schlängelung in dem blassen Parenchym sichtbar war. Die Hauptveränderung jedoch in allen untersuchten Fällen besteht in der Einlagerung einer hyalinähnlichen, nussbraunen Masse in die geraden Harnkanälchen und in die aufsteigenden Aeste der Henle'schen Schleifen, ein Befund, welcher besonders deutlich ausgeprägt war im

Versuch XXIV. Die Veränderungen in der Kapsel der Glomeruli sind viel weniger ausgesprochen und bestehen in der Ansammlung eines gerinnbaren Exsudates, welches der Kapselwand anhaftet. Das interstitielle Bindegewebe ist sehr spärlich, scheint fast geschwunden zu sein und die Harnkanälchen vielleicht daher etwas von einander entfernt Die Gefässe sind strotzend mit Blut gefüllt und die Blutkörperchen in denselben unverändert. Man hätte von vornherein erwarten können, dass die Cyclamin-Niere der Kalichloricum-Niere [1]) sehr ähnlich sein würde. Die genauere mikroskopische Untersuchung hat jedoch wie Obiges zeigt, nicht unwesentliche Differenzen ergeben.

Die Blase stark contrahirt; in ihrer ganzen Dicke röthlich tingirt; leer oder mit roth gefärbtem Harn gefüllt; die Schleimhaut blass und stark getrübt.

Mikroskopisch zeigen die Muskelbündel der Blase im Ganzen eine normale Anordnung. Die einzelnen Fibrillen scheinen mehr weniger coagulirt, so dass sie sich nur schwer von einander unterscheiden lassen. Diese Veränderung scheint gegen das Collum hin bedeutend zuzunehmen. Während am Scheitel einzelne Fibrillen noch deutlich Kerne und Begrenzung zeigen, sind diese in tieferen Partien nicht mehr zu sehen. Die Gefässe mit Blut gefüllt. Die Schleimhaut ist stellenweise ganz abgehoben und zeigt eine starke Infiltration und Coagulation der Epithelien.

Der Magen contrahirt; die Schleimhaut stark gefaltet, röthlich imbibirt und mit missfarbigem Schleim reichlich bedeckt; auf der Höhe der Falten Hämorrhagien.

1) Virchow's Archiv Bd 77 p. 455 und Arch. f exp. Path. und Pharm. Bd. 22 1886.

Der Darm zeigt in seinen einzelnen Abschnitten verschieden hochgradige Veränderungen. Ueberall ist er contrahirt und röthlich imbibirt; die Wandung stark verdickt; die Schleimhaut gequollen, sammetartig. Während im Ileum und in dem oberen Abschnitt des Dickdarms zu der erwähnten Beschaffenheit noch eine spärliche Ecchymosirung hinzutritt, sind die Veränderungen im Duodenum, Jejunum und Rectum viel hochgradiger. Die Schleimhaut mit einer grauweissen schmierigen Masse belegt, mit oberflächlichen und tiefen Geschwüren besetzt; diffuse Hämorrhagien, die meist auf der Höhe der Falten sitzend, bandartig in der Längsrichtung des Darmes angeordnet sind. Den Inhalt des Dünndarms bildet eine chocoladeähnliche schmierige Masse, welche gegen das Ileum hin gelbgrün gefärbt ist; im Rectum befindet sich meist fester Koth. Die Mesenterialgefässe stark gefüllt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich die der Schleimhaut anhaftende Schmiere als eine coagulirte Masse, welche an die Stelle der Zotten und der Lieberkühn'schen Krypten getreten ist; an anderen Stellen sind die Zotten ziemlich frei. In der Muscularis dieser Theile sind die Veränderungen weniger ausgesprochen als wie bei der Blase. Die Submucosa zeigt eine deutliche Quellung und nussbraune Färbung.

Die vergrösserte, dunkelroth gefärbte und blutreiche Leber zeigt mikroskopisch im Wesentlichen das Bild einer acuten parenchymatösen Hepatitis. Die Leberzellen sind stark getrübt, zusammengedrängt; die Leberbalken weit auseinanderstehend. Die Capillaren erscheinen unverändert; die portalen und die meisten Centralvenen sind mit geronnenem Blute ausgefüllt. Die Gallengänge zeigen im Wesentlichen keine Verände-

rung. — In einem der Fälle (Vers. XXIV) sieht man in den grösseren Zweigen der Pfortader in geronnenes Blut eingelagert, nussbraune hyalinähnliche, verschieden lange, etwa 33 μ breite Stäbe, welche Bruchstücke eines grösseren Stabes zu sein scheinen und den in der Niere beschriebenen Gerinnseln sehr ähnlich sehen.

Die Gefässe des Körpers, und zwar die grossen arteriellen leer; die Innenhaut gelblich tingirt; die kleinen enthalten bisweilen geronnenes Blut. Mikroskopisch ist vom Endothel Nichts zu sehen. In den mit einer $^1/_2$ % igen Lapislösung ausgespritzten und auf die gewöhnliche Weise behandelten Gefässen sieht man, dass die Silberkörnchen recht weit in die Intima eingedrungen und selbst bis in die elastische Membran derselben abgelagert sind. In der Art. femoralis einer Katze, die theils mit wohlerhaltenem Blute, theils mit geronnener feingranulirter Masse gefüllt war, konnte man ebenfalls die oben beschriebenen nussbraunen, hyalinähnlichen Stäbe deutlich wahrnehmen.

Die Venen strotzend mit Blut gefüllt, welches in vielen Fällen zu festen Coagulis geronnen in toto aus dem Gefäss gezogen werden kann; in anderen Fällen findet sich neben derben Gerinnseln auch flüssiges Blut, welches sogleich ausserhalb des Gefässes gerinnt. Das aus den Coagulis ausgepresste Serum ist violettroth gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigt, je nachdem in wie kurzer Zeit der Tod erfolgt ist, bald eine grössere, bald eine geringere Zerstörung der Blutkörperchen. Die rothen Blutkörperchen sind entweder gequollen, blassgrün gefärbt, oder sie stellen kaum wahrnehmbare farblose Scheiben dar; diesen Zuständen entsprechend findet sich auch das Serum mehr weniger gelb

gefärbt. Falls die rothen Blutkörperchen nur gequollen sind, machen sie den Eindruck von Kugeln. Dies konnte ich am Säugethierblut sehr oft wahrnehmen. An Froschblut konnte ich dieses Stadium der Veränderung auch wahrnehmen; jedoch dauert es hier immer nur kurze Zeit. Die farblosen Blutkörperchen sind theils stark granulirt mit deutlich sichtbarem Kern, theils in die einzelnen Elemente aufgelöst.

Die Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten in vielen Fällen blassröthlich, getrübt; in anderen Fällen ganz normal. Bei der Untersuchung eines Falles (Vers. XXVII) waren die Veränderungen sehr ausgeprägt.

In dem mikroskopischen Bilde sieht man vollständig geschwundene Querstreifung der Muskelsubstanz; daneben auch solche Partien, wo dieselbe kaum angedeutet erscheint oder auch anscheinend ganz normal ist. Jedoch ist die Veränderung in der feineren Struktur der Muskelsubstanz des Rumpfes und der Extremitäten stets geringer als die des Herzens.

Der makro- und mikroskopische Befund in den Organen und Geweben der nach intravenöser Cyclaminapplication verstorbenen Thiere ergiebt demnach, dass ausser einer hochgradigen Entzündung der beschriebenen Organe, überall Veränderungen anzutreffen sind, welche auf Blutzersetzung resp. Trennung des Hämoglobin von den rothen Blutkörperchen und auf Gerinnung des Blutes und des Myosins der quergestreiften wie der glatten Muskulatur intra vitam zu beziehen sind.

Was die ausgebreiteten Entzündungen betrifft, so werden dieselben in diesen Fällen wohl kaum Todesursache gewesen sein, zumal unter den oben angeführten Erscheinungen;

es muss dieselbe vielmehr in den drei Momenten: der Blutzersetzung, der Blut- und Muskelgerinnung zu suchen sein.

Die ausnahmslos beobachteten Veränderungen des Blutes machten es wünschenswerth darüber besondere Versuche auzustellen, welche jetzt besprochen werden sollen.

IV. Wirkung auf das Blut.

a. auf defibrinirtes.

Fügt man in ein Reagensglas zu etwa 5 Ccm. defibrinirten Blutes 0,02 grm. Cyclamin und lässt durch vorsichtiges Schütteln beide gut mit einander sich mischen, so tritt eine Veränderung des Blutes ein, indem das Hämoglobin die rothen Blutkörperchen verlässt, im Blutserum sich löst und die entfärbten Stromata sich zu Boden senken.

Solches Blut erscheint im auffallenden Lichte kohlschwarz, im durchfallenden Lichte — in dünner Schicht oder mit 0,75 % iger Kochsalzlösung verdünnt — prachtvoll dunkelroth mit einem Stich ins Violette.

Dasselbe besitzt eine syrupöse, dickflüssige Beschaffenheit; ist stark klebrig und geht schnell in Fäulniss über unter Pilzbildung auf seiner Oberfläche.

Auf eine Glassplatte gegossen und eingetrocknet ist das Cyclaminblut durchscheinend, lackfarben, himberroth und lässt sich nach dem Eintrocknen schwer durch Schaben vom Glase entfernen; zugleich bleibt auf dem Glase eine weisse Masse zurück. Das normale oder das mit Quillajasäure versetzte Blut färbt sich bald dunkler und lässt sich leicht von der Glassplatte wieder entfernen ohne irgend etwas zurückzulassen.

Spektroskopisch untersucht zeigt das Cyclaminblut die zwei für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen, welche nach Zusatz von reducirenden Substanzen zu einem breiten verschmelzen, welche dem des reducirten Hämoglobin entspricht.

Das Blut wird hiernach durch Cyclamin ebenso wie durch Gefrieren und Wiederaufthauenlassen oder durch Schütteln mit Aether lackfarben gemacht.

Wie gross die zerstörende Kraft des Cyclamin auf die rothen Blutkörperchen ist, möge folgender Versuch zeigen:

Es wurde in je ein Reagensglas zu 18 Ccm. einer 0,75 %-igen Kochsalzlösung 1 Ccm. Blut und 1 Ccm. einer Cyclaminlösung von verschiedener Concentration zugesetzt, alles gut durchgemischt und ruhig stehen gelassen. Daneben wurde ein Glas mit 19 Ccm. der Kochsalzlösung und 1 Ccm. Blut ohne Cyclamin zur Controlle hingestellt.

Glas	Ccm. einer Cyclaminlösung		Grm. Cyclamin	
In das I.	wurde 1	gebracht,	welche 0,02	enthielt (1 : 1000)
» II.	» 1	»	» 0,01	» (1 : 2000)
» III.	» 1	»	» 0,005	» (1 : 4000)
» IV.	» 1	»	» 0,0025	» (1 : 8000)
» V.	» 1	»	» 0,0020	» (1 : 10000)
» VI.	» 1	»	» 0,0010	» (1 : 20000)
» VII.	» 1	»	» 0,0005	» (1 : 40000)
» VIII.	» 1	»	» 0,00025	» (1 : 80000)
» IX.	» 1	»	» 0,00020	» (1 : 100000)
» X.	» 1	»	» 0,00010	» (1 : 200000)

In den Gläsern I—V entstand, gleich nachdem sich das Cyclamin mit dem verdünnten Blute gemischt hatte, eine vollständig klare, dunkelrothe Lösung; in den Gläsern VI und VII erst nach Verlauf weniger Minuten; in dem

Glase VIII erst nach einer Viertelstunde; im Glase IX trat nach einer halben Stunde eine klare Lösung ein. Im Glase X hatten sich nach 12-stündigem Stehen die noch gefärbten Blutkörperchen zu Boden gesenkt und das darüber befindliche Serum war nicht wie im Controllglase gelb, sondern stark roth gefärbt.

Bei noch weiterer Verdünnung nimmt die Färbung des Serum immer mehr ab und bei 0,00007 Grm. Cyclamin: 20,0 Blutkochsalzlösung ist eine nur eben noch wahrnehmbare Färbung des Serum zu constatiren.

Demnach tritt eine vollständige Auslaugung der Blutkörperchen durch Cyclamin ein bei einer Verdünnung von 1 : 100000, während dieselbe zwar unvollständig bleibt aber doch noch nachweisbar ist, indem wenigstens ein Theil des Hämoglobin frei wird, bei einer Verdünnung von 1 : 285714.

Nach 12-stündigem Stehen hat sich in den Gläsern I—IX ein hellgefärbter Bodensatz gebildet, aus entfärbten Stromata bestehend. Die Menge der abgesetzten Stromata war in allen IX Proben schliesslich eine gleich grosse. Dies ist principiell deshalb wichtig, weil Wooldridge[1]) die Gerinnung des Blutes auf ein aus den rothen Blutkörperchen bei der Zerstörung der Stromata freiwerdendes Gift bezieht. Wenn diese Ansicht auch für das Cyclamin Geltung haben sollte, so müsste die Menge der Stromata in den Gläsern zur Menge des zugesetzten Giftes umgekehrt proportional sein, was aber nicht der Fall war. Folglich kann die Gerinnung des Blutes bei der Cyclaminvergiftung nicht nach Wooldridge erklärt werden.

1) Du-Bois-Reymond's Archiv der Physiologie. Heft 5 und 6, 1886.

Ebenso auflösend auf die rothen Blutkörperchen wirkt die oben genannte Quillajasäure, nur etwas schwächer Wird im obigen Versuch anstatt Cyclamin die Quillajasäure zur Blutkochsalzlösung zugesetzt, so ist im I. Glase die Auflösung wenn nicht sofort vollständig, so doch nach einigen Minuten. Im II. Glase ist die Blutprobe erst nach einer halben Stunde vollständig klar gelöst. Im III. und IV. Glase ist anfangs von einer Auflösung nichts wahrzunehmen, indessen wird sie nach mehreren Stunden doch noch vollständig. In den übrigen Gläsern setzen sich die Blutkörperchen, wie im Controllglase, zu Boden, ohne vollständig gelöst zu werden; das darüber befindliche Serum ist aber noch bei 0,0002 Grm. Quillajasäure : 20,0 Blutkochsalzlösung gefärbt.

Die durch die Quillajasäure bewirkte Trennung des Farbstoffs von den rothen Blutkörperchen geht demnach in Uebereinstimmung mit der Angabe Kobert's[1]) noch bei einer Verdünnung von 1 : 100000 vor sich.

Aether löst die angegebene Blutmischung erst auf Zusatz von 2 Ccm.: 20 mit klarer hellrother Farbe, während der Zusatz geringer Mengen eine hellrothe, undurchsichtige, einen dunklen Bodensatz bildende Flüssigkeit liefert.

Auffallend ist, dass die eben erwähnten Substanzen bei ihrer Einwirkung auf's Blut die Farbe des Blutfarbstoffs verschieden nüanciren: durch Cyclamin wird die Farbe — dunkelrothviolett; durch die Quillajasäure — orange; durch Aether — hellroth.

Wie bereits angedeutet, lassen sich bei mikroskopischer Untersuchung des Blutes der an Cyclaminvergiftung verstorbenen Thiere verschiedene Grade der Zerstörung der

1) Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Strassburg. Schluss der Sitzung vom 19. Sept. 1885.

rothen Blutkörperchen constatiren. Um den Vorgang der Zerstörung in allen seinen Stadien beobachten zu können, verfuhr ich folgendermassen:

Von einem lebenden Frosche wurde etwas Blut direct in einer 0,75 %igen Kochsalzlösung aufgefangen und ein Tropfen hiervon auf den Objectträger gebracht, welcher durch einen schmalen Streifen Filtrirpapier der Quere nach in 2 Hälften getheilt war, so dass der Blutstropfen dem Streifen dicht anlag. Wurde nun das Deckgläschen so aufgelegt, dass der Streifen auch dieses in 2 Hälften theilte, und darauf dasselbe mit Wachs an den Objectträger befestigt, so hatte man jetzt im Gesichtsfelde den Papierstreifen und auf der einen Seite desselben die unveränderten Blutkörperchen. Liess man jetzt von der anderen Seite unter das Deckgläschen einen Tropfen einer Cyclaminlösung zufliessen, so mischte sie sich mit Blute nur ganz allmälig, da sie ja durch den Papierstreifen von demselben getrennt war, und es liess sich auf diese Weise bequem die Veränderung der rothen und weissen Blutkörperchen beobachten. Der erste Grad der Veränderung der rothen Blutkörperchen besteht in der Quellung zur Kugelform. Darauf nehmen sie die Gestalt einer kreisrunden Scheibe an, werden farblos, oft so, dass die schärfer hervorgetretenen Kerne von einem kaum sichtbaren Hofe umgeben erscheinen. Die Kerne verlassen ihre centrale Stellung und bewegen sich gegen die Peripherie des farblosen Stroma oder verlassen dasselbe auch vollständig.

Die farblosen Blutkörperchen sind anfangs stark granulirt; darauf wird der Kern deutlich sichtbar und schliesslich zerfällt das Körperchen moleculär. Nach längerer Einwirkung des Cyclamin sieht man im gelbgrünen

Felde eine Menge Kerne und Körnchenhaufen; und bei genauerem Durchforschen des Gesichtsfeldes, die als kaum wahrnehmbare Ringe erscheinenden Stromata der rothen Blutkörperchen.

Was die Darstellung der Teichmann'schen Krystalle aus mit Cyclamin versetztem Blute betrifft, so erhielt ich in fast allen Fällen, wenn sie sowohl in der Wärme als auch in der Kälte dargestellt wurden, mandel- oder wetzsteinförmige Gebilde, welche ausserordentliche Neigung zur Splitterung zeigten. Schöne grosse langgestreckte 6-seitige Tafeln erhielt ich bisweilen beim Erwärmen. Gut ausgebildete rhombische Tafeln waren selten zu beobachten; meist waren auch diese stark gesplittert oder zeigten auch die Anordnung in Garben.

Hiernach bin ich geneigt anzunehmen, dass das Cyclamin in irgend einer noch unbekannten Weise das Hämoglobin modificirt oder gar chemisch umändert.

b) auf nicht defibrinirtes Blut.

Die Beschaffenheit des Blutes in den Leichen der an Cyclamin verstorbenen Thiere, welches theils bereits geronnen war, theils ausserhalb der Gefässe sofort gerann, erregte den Verdacht, es müsse das Cyclamin eine die Gerinnung befördernde Eigenschaft besitzen.

Ich stellte Gerinnungsversuche an, indem ich das Blut von verschiedenen Thieren aus der Carotis durch ein Glassrohr in Gefässe bis zu einer vorher angebrachten Marke fliessen liess. Das eine Gefäss enthielt 1 Ccm. einer verschieden starken Cyclaminlösung, während das andere leer war. In jedes Gefäss wurden 5 resp. 10 Ccm. Blut gebracht, dessen Niveau der erwähnten Marke entsprach.

Das Resultat der Gerinnungsversuche ist in Nr. XII 1, 2, 3, 4, zusammengestellt und berechtigt zu dem Schlusse, dass das Cyclamin in geringer Quantität dem Blute zugesetzt, eine enorme die Gerinnung befördernde Eigenschaft besitzt, während grössere Mengen die Gerinnung verzögern.

Während nach längerem Stehen in den Gefässen α, β, γ das Gerinnsel den Wänden des Glases dicht anlag, schied sich in den Gefässen δ, ε, ζ, neben dem geschrumpften Blutkuchen noch reichlich dunkelroth gefärbtes Serum aus.

Die im Vers. XII 5 und 6 angegebenen Resultate mit Coffeïn und der Quillajasäure zeigen, dass Ersteres, wie das Cyclamin, auf das Blut gerinnungsbefördernd wirkt. Aehnliche Versuche wie mit Blut, habe ich auch mit frisch dargestelltem Myosin ausgeführt und glaube aus denselben, obwohl sie nicht zahlreich sind, schliessen zu dürfen, dass kleine Dosen Cyclamin die Gerinnung des Myosins begünstigen, grosse sie verlangsamen.

Dieselbe Wirkung des Coffeïn auf den Froschmuskel ist von Schmiedeberg[1]) constatirt, durch Klempner's[2]) Untersuchungen bestätigt und von Kügler[3]) auch am Säugethiermuskel nachgewiesen worden. Von Cyclamin behauptet Schmiedeberg, dass dasselbe die Erregbarkeit des Muskels vernichte, ohne ihn starr zu machen.

Die Quillajasäure dagegen hat auf diese Gerinnungsvorgänge im Blut keinen Einfluss.

Dass das Cyclamin nicht die rothen Blutkörperchen auflöst und dadurch Gerinnungen macht, kann ausser durch

1) Arch. f. exp Path. und Pharm. B. II. 1874 pag. 68.

2) Ueber die Wirkung des dest. Wassers und des Coffeins auf die Muskeln. Diss. Dorpat 1883.

3) Ueber die Starre des Säugethiermuskels. Diss. Dorpat 1883.

den Nachweis der nicht zerstörten Stromata auch geführt werden an Gerinnungsflüssigkeiten, welche von vornherein überhaupt keine Blutkörperchen enthalten.

Es wurden zu diesem Zwecke je 2,5 Ccm. des in der Kälte filtrirten Pferdeblutplasma theils rein, theils mit Cyclamin versetzt zur Beobachtung hingestellt und man erhielt Folgendes:

In der Kälte filtrirtes Pferdeblutplasma ergab

a) für sich allein vollkommene Gerinnung in 60″

b) + 0,1 Mgrm. Cyclamin. volkommene Gerinnung in 50″

c) + 1 Mgrm Cyclamin vollkommene Gerinnung in 70″

Man sieht also, dass das Cyclamin in Flüssigkeiten, in welchen die Fibringeneratoren + Ferment vorhanden sind, in geringen Mengen zugesetzt die Gerinnung beschleunigt, in grösseren dieselbe verzögert

Dass das Cyclamin hierbei nicht als Ferment auftritt, ergiebt sich aus folgendem Versuch.

Es wurde eine Lösung des Schmidt'schen Salzplasma[1]), welches nur bei Zufügung von Fibrinferment gerinnt mit einer Cyclaminlösung zusammengebracht: auch nach mehrtägigem Stehen trat keine Gerinnung ein, weder in dem reinen, noch in dem mit Cyclamin versetzten Salzplasma.

Fügte man aber in beide Gläser 0,0025 Grm. Fibrinferment hinzu, so ergab sich Folgendes:

a. ½ Ccm der Salzplasmalösung (1 Salzplasma : 7 aq destill.) + 4 aq. Ccm. destill. + 0,0025 Fibrinferment = vollkommene Gerinnung nach 30″.

---

1) Klemptner. Diss. Dorpat 1883, pag. 16. Ueber die Wirkung des destillirten Wassers und des Coffeïns auf die Muskeln.

b. ½ Ccm. der Salzplasmalösung (1 Salzplasma : 7 aq. destill.) + (4 Ccm. aq. destill. + 0,5 Mgrm. Cyclamin) + 0,0025 Fibrinferment = vollkommene Gerinnung nach 15″.

Aus allem Obigen ergiebt sich: Das Cyclamin kann nicht die Rolle des Fibrinfermentes vertreten, ist also selbst kein Ferment. Aber es begünstigt schon in sehr kleinen Dosen (1 : 2000) die Gerinnung von Flüssigkeiten, welche die beiden Fibringeneratoren enthalten. Diese Begünstigung kommt nicht dadurch zu Stande, dass es irgend welche sichtbare Formelemente zerstört (z. B. rothe Blutkörperchen) und dadurch den Wooldridge'schen Körper frei macht, sondern es wirkt an sich wie dieser.

V. Wirkung auf die Gefässe.

Die Wirkung des Cyclamin auf die Gefässe prüfte ich nach der von Kobert benutzten Durchströmungsmethode sowohl an Fröschen, als auch an überlebenden Theilen des Warmblüters.

Ich unterlasse es, die von mir zu den Durchströmungsversuchen angewandten Apparate zu beschreiben, sowie die Art der Vorbereitung der Thiere zu denselben besonders anzugeben, da alles Dieses in den Arbeiten von Sohrt[1]) und Thomson[2]) einer ausführlichen Besprechung

1) Sohrt. Diss Dorpat 1886. Pharmacotherapeutische Studien über das Hyoscin.

2) Thomson. Diss. Dorpat 1886. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmacologische Agentien.

unterzogen ist und mein Verfahren dabei mit dem ihrigen in allen Punkten genau übereinstimmt.

Ich gebe daher im Folgenden kurz die bei den Durchströmungsversuchen erhaltenen Resultate.

a. Versuche an Fröschen.

Als Normalflüssigkeit benutzte ich eine Mischung der von Ringer angegebenen Flüssigkeit mit einer 0,75 % igen Kochsalzlösung in dem Verhältnisse von 25 : 100.

Die Mischung liess ich durch die Gefässe des Frosches so lange durchströmen, bis die Ausflussmenge constant blieb und leitete dann die mit Cyclamin versetzte Ringer'sche Mischung durch.

Wie aus den Versuchen I, II, III, IV zu ersehen ist, trat sofort eine bedeutende Verminderung der Ausflussmenge ein.

Durch erneutes Zuströmenlassen der Normalflüssigkeit gelang es so gut wie gar nicht die durch Cyclamineinwirkung erzielte Ausflussmenge wieder zu vermehren; auch nicht im Versuch IV, in welchem dem Frosch vor Beginn des Versuches das Rückenmark zerstört worden war.

Das Cyclamin verengert also die Gefässe des Frosches und zwar hochgradiger als alle pharmacologische Agentien mit Ausnahme der Digitalingruppe, und es lässt sich diese Verengerung, ganz einerlei, ob das Rückenmark zerstört wird oder nicht, beim Wiederdurchleiten der Normalflüssigkeit nicht mehr beseitigen, so dass angenommen werden muss, dass die Ursache der bewirkten Verengerung nicht im Nerveneinfluss zu suchen sei, sondern in einer Veränderung der contractilen Substanz der Gefässwände.

Folgende Tabelle dient zur näheren Erläuterung der Versuche I—IV.

Nr. des Versuches	Pro-mille-Gehalt der Flüssigkeit an Cyclamin.	Dauer der Einwirkuug in Minuten.	Erzielte grösste Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in %.	Durchgeströmte absolute Menge von Cyclamin in Mgrm.
I.	0,2	3	— 86	2,0
II.	0,1	4	— 58	5,2
III.	0,2	3	— 75	2,0
IV.	0,2	3	— 85	1,2

b. Versuche an überlebenden Theilen des Warmblüters.

Aus den Versuchen V, VI, VII ist ersichtlich, dass das Cyclamin auch auf die Gefässe der Warmblüters verengernd wirkt, und dass durch die darauffolgende Durchströmung mit normalem Blute fast keine Wiedererweiterung angestrebt werden kann.

Jedoch ist der durch Cyclamin auf die Gefässe des Warmblüters erzeugte Effect im Verhältniss zu demjenigen auf die Gefässe des Frosches ein geringerer, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist.

Nr. des Versuches.	Pro-mille-Gehalt der Flüssigkeit an Cyclamin	Dauer der Einwirkung in Minuten	Erzielte grösste Veränderung de Ausflussgeschwindigkeit in %.	Durchgeströmte absolute Menge von Cyclamin in Mgrm.
V.	0,16	4	— 25	4,3
VI.	0,33	5	— 50	8,6
VII.	0,33	3	— 45,4	8,6

c) Beobachtung der Schwimmhautgefässe des Frosches unter dem Mikroskop.

Zu diesem Behufe wurden Frösche auf ein gefenstertes Froschbrettchen gebunden. Ein Hinterbein wurde durch eine eigens dazu herbeigerichtete Korkschiene an das Brettchen so befestigt, dass der Fuss auf das mit einer Korkeinfassung versehene Fenster zu liegen kam, während die Schiene das Bein im Knie- und Hüftgelenk immobil machte.

Mit feinen Nadeln wurde nun die nicht zu stark gespannte Schwimmhaut am Rande des Fensters befestigt und durch sorgfältige Irrigation mit Wasser die Schwimmhaut feucht erhalten. Die von Zweifel[1]) gegen derartige Versuche erhobenen Bedenken halte ich für berechtigt, glaube sie aber umgangen zu haben.

Ueberzeugte man sich längere Zeit hindurch, dass die Circulation überall und gleichmässig war, so wurden 3—4 Tropfen einer 2%-igen Cyclaminlösung in der Nähe der Schwimmhaut subcutan mit einer Pravaz'schen Spritze beigebracht.

Nach einigen Augenblicken sah man die Capillaren und die grösseren Gefässe sich verengern und zugleich die Circulation in den grösseren Gefässen langsamer werden, in den Capillaren vollständig stocken. Die Blutkörperchen legten sich dachziegelartig an einander und füllten die Gefässe vollständig aus. Nach etwa 5 Minuten stockte die Circulation in sämmtlichen Gefässen; nur hier und da liess sich ein Blutkörperchen wahrnehmen, welches sich von einer grösseren Scholle losgelöst hatte und eine freigebliebene Capillare passirte, um dann irgendwo stecken zu

1) Archiv f. exp. Path und Pharm. Bd. IV.

bleiben. Der Inhalt der Gefässe machte den Eindruck, als sei er geronnen. Eine Auswanderung der farblosen Blutkörperchen durch die Gefässwand war nicht zu constatiren.

Man hätte diesen Versuch ja auch nach der Thoma-Zeller'schen Methode[1]) mit Aufträufelung einer Cyclaminlösung auf die mikroskopisch beobachtete Froschschleimhaut anstellen können, jedoch sah ich der starken local irritirenden Wirkung wegen davon absichtlich ab.

Wurde ein auf die eben beschriebene Weise präparirter und unter dem Mikroskop befindlicher Frosch mit dem Durchströmungsapparat in Verbindung gesetzt, so konnte nach anfänglicher Durchleitung der mit Methylenblau gefärbten Ringer'schen Mischung durch darauffolgendes Zuströmenlassen ebensogefärbter mit Cyclamin versetzter Ringer'scher Mischung eine Verengerung der Schwimmhautgefässe noch deutlicher wahrgenommen werden.

VI. Wirkung auf das Herz.

Wird einem Frosch das Herz freigelegt (Vers. XX) und ein Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung auf dasselbe geträufelt, so tritt nach kurzer Zeit eine auffallende Veränderung in der Ventrikelarbeit des Herzens ein.

Bei nahezu gleichbleibender Anzahl der Contractionen in der Minute wird die Formveränderung in den einzelnen Ventrikelabschnitten eine ungleichmässige, indem einzelne Partien des Ventrikels sich mehr contrahiren, andere weniger.

Zugleich wird der Ventrikel kleiner und schwillt in der Diastole nicht mehr so an wie ein normaler. Sehr

1) Virchow's Archiv Bd. 66.

bald sieht man nur eine dünne Blutsäule in den Ventrikel einströmen, welche anfangs noch wieder entfernt wird, schliesslich aber im Ventrikel verbleibt.

Reizt man das Herz oder bewegt sich das Thier heftig, so schwillt das Herz ein wenig an, macht einige mühsame Contractionen und steht dann wieder still. Solches gelingt einige Male; dann aber reagirt es nicht mehr. Die Vorhöfe contrahiren sich zu dieser Zeit noch lebhaft und bewegen den Ventrikel mit; sie sind stark ausgedehnt und die Systole ist an ihnen nicht vollständig; nach mehr oder minder langer Zeit stellen auch sie ihre Arbeit ganz ein.

Wird ein solches Herz mikroskopisch untersucht, so ist von einer Querstreifung des Muskels nichts zu sehen; im Gesichtsfelde befindet sich eine klumpige Masse durchsetzt von kleinen, stark lichtbrechenden Körnchen.

Dieselben Veränderungen am Herzen können beobachtet werden, wenn man einem Frosch subcutan am Rücken 0,02 grm. Cyclamin injicirt, ihn darauf auf ein Froschbrettchen spannt und das Herz freilegt (Vers. XVIII).

Am besten jedoch lässt sich die durch Cyclamin hervorgerufene Insufficienz des Herzmuskels beobachten beim Durchleiten einer Cyclaminlösung durch das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat [1]).

Bei einem Frosche wird nach Freilegung des Herzens die vena cava inf. dicht an der Leber abgebunden uud das Gefäss zwischen der Ligatur und der Leber durchtrennt. Nun wird das Herzbändchen gelöst und die Sinus nach allen Seiten hin von den ihnen anhaftenden Faserzügen vorsichtig getrennt, so dass das Herz sammt den Vorhöfen nur an

---

1) Williams, Arch f exp. Path. und Pharm. Bd. XIII, 1881; Rio Schiro Maki, Ueber den Einfluss des Campher, Coffeïn und Alkohol auf's Herz. Inaug.-Dissert. Strassburg 1884.

den grossen Gefässen hängt und eine über das Herz und die Vorhöfe gezogene Fadenschlinge alle grossen Gefässe oberhalb der Vorhöfe in sich aufnehmen kann. Jetzt wird der Bulbus aortae der Quere nach vorsichtig angeschnitten und eine gebogene Kanüle durch den Schlitz in den Ventrikel geführt.

Man hat jetzt nur noch die erwähnte Fadenschlinge auf den Rand des Bulbus-Schlitzes zu schieben und dieselbe fest zuzuziehen; auf diese Weise befinden sich jetzt in der Schlinge die grossen Gefässe, ein Stück von jeder Lunge und die im Ventrikel steckende Kanüle. Oberhalb der zugezogenen Schlinge wird dann Alles durchschnitten und es befindet sich nun das Herz an der Kanüle, welche nun dem Williams'schen Apparate angefügt wird.

Anfangs benutzte ich als Durchströmungsflüssigkeit ein Gemisch aus 1 Theil Blut : 2 Theilen 0,75 %igen Kochsalzlösung. Späterhin bereitete ich mir durch Centrifugiren der Blutkochsalzmischung ein Salzserum, welches die Froschherzen sehr gut vertrugen.

Ich durchströmte damit das Froschherz so lange, bis die Herzarbeit und der Rhythmus der Contractionen constant blieb und leitete dann die mit Cyclamin versetzte Durchströmungsflüssigkeit durch.

Aus dem Versuch VIII ist zu ersehen, dass 1 Minute nach Cyclaminzusatz in der Concentration von 1 : 500 keine Arbeit mehr vom Herzmuskel geleistet wird; es wird auch nicht ein Tropfen Blut in das Gefäss getrieben, während es doch anfangs 56 Tropfen in der Minute lieferte. Seine Bewegungen sind fast gleich Null; man sieht nur eine oberflächliche fibrilläre Contraction der einzelnen Muskelpartien. Der Ventrikel ist geschrumpft, klein; Reizung desselben ruft keine Veränderung hervor. Die Vorhöfe con-

trahiren sich noch eine Zeit lang fort, und in der Frequenz der Contractionen ist keine Veränderung eingetreten.

Auch in den Vers. IX, X, XI trat Leistungsunfähigkeit des Herzmuskels ein, aber erst nach einer gewissen Zeit.

Je concentrirter die Giftlösung, desto früher tritt sie ein; bei einer Concentration von 1 : 500 sofort; bei 1 : 5000 nach 10 Minuten; bei 1 : 20000 nach 25—45 Minuten; ebenso werden bei gleich concentrirten Giftlösungen kleinere Froschherzen eher afficirt als grössere.

Bei der allmälig eintretenden Functionseinstellung des Herzmuskels ist auch eine Abnahme der Pulsfrequenz zu bemerken, was wohl auf eine consecutive Störung des nervösen Apparates im Herzen zu beziehen sein wird.

Die mikroskopische Untersuchung sämmtlicher auf diese Weise durchströmter Froschherzen zeigte eine vollständige Zerstörung der feineren Structur des Herzmuskels.

Aus dem Obigen resultirt, dass das Cyclamin bei unmittelbarer Application auf den Muskel des Froschherzens resp. bei Durchströmung des Herzens mit vergiftetem Blute, denselben in einer gewissen Zeit insufficient macht und zwar durch Coagulation des Myosins. Derselbe Effect wird erzielt beim Frosche bei subcutaner Application des Cyclamin, wenn auch in etwas längerer Zeit. Die Frequenz der Herzcontractionen nimmt allmälig aber nicht bedeutend ab, nämlich erst bei hochgradig ausgeprägter Insufficienz des Herzmuskels.

VII. Wirkung auf die Stammesmuskeln.

Um die Wirkung des Cyclamin auf die Muskeln der Extremitäten zu studiren, injicirte ich Cyclaminlösungen sowohl unter die Haut als auch in die Substanz des Muskels selbst (Vers. XV, XVI) und prüfte dann die Erregbarkeit des Muskels an der Injections-Stelle.

Aus allen Versuchen geht hervor, dass die Erregbarkeit des Muskels an der Injections-Stelle schnell abnimmt und zwar am schnellsten bei Application des Cyclamin in die Muskelsubstanz selbst.

Der mikroskopische Befund solcher mit Cyclamin vergifteter Muskeln bietet eine verschieden hochgradige Zerstörung der Structur des Muskels dar. Meist ist von einer Querstreifung nichts zu sehen, und es bildet die Muskelsubstanz eine zusammenhängende helle, hie und da mit dunkelen körnigen Partien versehene Masse.

Dann sieht man auch einzelne Fibrillen wohl erhalten und daneben solche, welche die Querstreifung undeutlich erscheinen lassen und anstatt derselben unregelmässige dunkele Querlinien aus Körnchen bestehend aufweisen.

Entnimmt man einem lebenden Frosche ein Stückchen Muskel, bringt dasselbe auf den Objektträger und überzeugt sich von seiner Integrität, so wird der Muskel nach Zusatz von 1 Tropfen einer 2 %igen Cyclaminlösung während der Beobachtung alle Stadien der Zerstörung zeigen.

Anfangs wird die geradlinig verlaufende Querstreifung unregelmässig wellen- oder treppenförmig. Darauf sieht man auf einem hellen Grunde eine Menge stark lichtbrechender Körnchen unregelmässig zerstreut oder in Längslinien gruppirt auftreten, bis schliesslich eine klumpige, ge-

wundene, die Conturen der Fibrillen zeigende oder auch ganz formlose Masse entsteht, durchsetzt von einer Menge kleiner Körnchen.

Es ist also klar, dass das Cyclamin auf die Muskelsubstanz so einwirkt, dass das Myosin derselben gerinnt.

Beweisend dafür ist noch das meist schnelle Eintreten der Todtenstarre bei allen mit Cyclamin vergifteten Thieren. So sind z. B. die Frösche, welche zu den Durchströmungsversuchen benutzt werden, nach dem Abbinden vom Froschbrettchen vollkommen starr.

VIII. Wirkung auf Respiration, Puls etc.

In dem Vers. XIII wurde einem Hunde von 7500 Grm. die rechte Carotis blossgelegt und eine Kanüle in dieselbe eingeführt. Die letztere wurde mittelst einer mit Natriumcarbonat gefüllten Bleiröhre mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwimmer die Höhe des Blutdruckes sowie die Pulse auf die rotirende Trommel eines Ludwig'schen Kymographions aufzeichnete. 5 Minuten nach der Injection von 60 Mgrm. Cyclamin in eine Hautvene des rechten Fusses nahm die Pulsfrequenz erst zu, um etwa eine Stunde nach der Injection die normale Pulszahl wieder zu erreichen und dann bis zum Tode allmälig abzunehmen.

Die in der Tabelle verzeichneten Pulszahlen sind am Manometer abgelesen.

Etwa 2 Stunden vor dem Tode des Thieres ereignete es sich aber, dass man beim Zählen des Pulses am Herzen ca 88 Schläge erhielt, während zu derselben Zeit am Manometer nur 54 Schläge abgelesen wurden. Dieser Umstand

lässt vermuthen, dass in Folge der Läsion des Herzmuskels die einzelnen Herzabschnitte ihre Fähigkeit der synchronischen Contraction eingebüsst haben, dass also ein Herzdicrotismus bestand. Ebenso wird auch die allmälige Abnahme der Pulsfrequenz in der beginnenden Leistungsunfähigkeit des Herzmuskels zu suchen sein.

In der beiliegenden Tafel sind drei der Carotis zugehörige manometrische Pulscurven gegeben; von diesen gehört die mit *a* bezeichnete dem gesunden Hunde an; Fig. b ist gezeichnet worden eine Stunde nach Cyclamininfusion; Fig. c eine halbe Stunde vor dem Tode des Thieres.

Wie bereits oben dargelegt, tritt nach Cyclaminbeibringung eine Gefässverengerung ein; in Folge dessen wäre eine Steigerung des Blutdruckes zu erwarten. Gleich nach Injection von Cyclamin steigt auch wirklich der Blutdruck (Vers. XIII) in dem Maasse als die Gefässe sich verengern (und zwar im Ganzen um 25 mm Hg) und das Herz seine Functionsfähigkeit noch nicht verloren hat.

Mit der beginnenden Insufficienz des Herzmuskels aber sinkt der Blutdruck allmälig wieder, bis er kurz vor dem Tode eine Zahl erreicht, die weit unter dem Normalen liegt.

Von der Respiration kann man sagen, dass ihre Frequenz anfangs nur ganz unbedeutend gesteigert ist, während mit dem Eintritt der Insufficienz des Herzmuskels die Frequenz eine merkliche Steigerung erfährt; kurz vor dem Tode ist die Anzahl der Athemzüge nahezu doppelt so gross als normal.

Es bewirkt hiernach das Cyclamin eine geringe Verlangsamung des Pulses, eine anfängliche Blutdrucksteigerung mit darauffolgendem Sinken des Blutdruckes unter die Norm und eine Beschleunigung der Respiration.

IX. Wirkung auf den Darm.

Schroff[8]) hat einem Kaninchen 10,2 grm. Cyclamin durch den After in den Mastdarm injicirt und sah darnach Entleerung reichlicher Excremente erfolgen. Er tödtete das Thier 24 Stunden nach der Injection und fand die durch Cyclamin unmittelbar beeinflusste Partie des Mastdarms entzündet und ecchymosirt, während die weiter nach oben liegenden Theile mit festem Kothe gefüllt waren und normalen Befund zeigten.

Ich injicirte einem Hunde von 8500 grm. 0,2 grm. Cyclamin in den Mastdarm: nach c. 2 Minuten entleerte derselbe die injicirte Menge nebst einer Quantität dicklichen Kotes. Nach einer halben Stunde wurde ihm dieselbe Quantität zum zweiten Male beigebracht: nach 10 Minuten entleerte der Hund die in den Mastdarm eingespritzte Cyclaminlösung nebst einer beträchtlichen Menge Koth. Das Thier wurde weiter beobachtet. — Die später erfolgten Ausleerungen blieben jedoch durchaus normal und der Hund vollständig gesund.

Das Cyclamin besitzt daher, wenn es in grösserer Menge in den Mastdarm applicirt wird, eine locale reizende Wirkung, wodurch die unmittelbar gereizte Darmpartie ihres Inhalts sich entledigt. Gelangt es dagegen vom Magen aus in den Darm (Vers. XXVI) so findet dabei keine Alteration in der Kothausscheidung statt.

X. Wirkung auf die Haut.

Nach den Angaben von Saladin[1]) und Schroff[8]) zeigt der frische Saft der Cyclamenknolle, wenn er in die unverletzte Haut eingerieben wird, keine Wirkung.

Ich habe Cyclamin mit nur wenig Wasser angerührt auf die äussere Haut gebracht und mehrere Stunden lang auf dieselbe einwirken lassen, aber ohne irgend welchen Erfolg.

Anders ist es, wenn die Haut verletzt ist. Es ereignete sich einige Male, dass bei Injectionsversuchen in eine Fussvene bei Thieren die Cyclaminlösung mit dem von der Haut entblössten Subcutangewebe in Contact gerieth und durch die jedesmalige desinficirende Auspülung der Wunde nicht vollständig entfernt wurde.

Nach einigen Tagen bildete sich an dieser Stelle ein Abscess, welcher jedoch keine Neigung zeigte sich weiter auszubreiten.

Hieraus folgt, dass das Cyclamin die intacte äussere Haut nicht beeinflusst, an verletzten Stellen derselben dagegen eitrige Entzündung hervorruft.

XI. Wirkung auf die Speichelsecretion.

Schroff's[8]) Angaben zu Folge ruft das Cyclamin bei innerlicher Anwendung constant eine Vermehrung der Speichelsecretion hervor, auch wenn dasselbe durch Einhüllung in eine Oblate nicht in directe Berührung mit den Geschmackswärzchen gekommen ist.

Ich habe an Thieren, welche ich auf verschiedene Weise mit Cyclamin behandelte, eine solche Wirkung des Cyclamin nicht beobachten können.

Auch an mir und dem Diener des pharmakologischen Institutes war nach Gebrauch von Cyclaminpillen eine vermehrte Speichelabsonderung nicht zu konstatiren, obgleich im Laufe von 4 Stunden 0,24 Grm. Cyclamin genommen worden war.

Höchst wahrscheinlich ist die von Schroff[8]) beobachtete Vermehrnng der Speichelsecretion nach Cyclamin eine reflectorische, vom Magen aus erzeugte, da er dieselbe nach Gaben von 0,05 Grm., 0,1 Grm. und 0,2 Grm. erzielte, welche Ekel und heftige Brechneigung erzeugten.

Meine Beobachtungen berechtigten mich zu dem Schlusse, dass dem Cyclamin keine specifische Wirkung auf die Speicheldrüsen zugeschrieben werden kann.

XII. Wirkung auf das Nervensystem.

Weder Pelikan[1]) noch Schroff[8]) haben bei ihren Versuchen mit Cyclamin, eine Wirkung desselben auf das Nervensystem beobachtet; doch nimmt Letzterer eine solche Wirkung nur an, wenn dass Cyclamin direkt in das Blut applicirt wird.

Aus meinen Versuchen geht hervor, dass das Cyclamin weder auf das centrale noch auf das periphere Nervensystem eine primäre Wirkung ausübt, und dass die zuweilen vor dem Tode beobachteten Convulsionen mit Erstickung und die Bewegungsschwäche mit der deletären Einwirkung des Cyclamin auf die Muskelsubstanz in Zusammenhang zu bringen sind.

XIII. Folgeerscheinungen der Cyclaminbeibringung per os.

Aus dem Versuche XVI geht hervor, dass das Cyclamin in kleinen und häufig wiederholten Dosen in den Magen applicirt, keine nennenswerthen Störungen im Wohl-

befinden des Hundes hervorruft. Der Hund frisst von den ihm vorgelegten Speisen; ist munter wie zuvor; in der Koth- und Harnabsonderung keine Abnormitäten.

Grössere Gaben, ein Mal gereicht, sind ebenso wirkungslos, während dieselben in halbstündigen Pausen mehrmals applicirt Erbrechen bewirken, ohne nachfolgende Verdauungsstörung.

Grosse Dosen bewirken auch nach einmaliger Verabreichung Erbrechen, jedoch ist auch hierauf von einer übelen Nachwirkung Nichts zu bemerken.

Gaben, welche bei Hunden sofortiges Erbrechen hervorrufen, sind bei Vögeln (Huhn, Taube, Dohle) vollständig wirkungslos. Wird dieselbe aber gesteigert, so tritt, wie aus den Vers. XXVII und XXVIII ersichtlich ist, der Tod in einigen Stunden unter den bereits bezeichneten Vergiftungserscheinungen ein mit Ausnahme des Erbrechens.

Hieraus folgt, dass das Cyclamin in kleinen Mengen vom Verdauungstractus ohne Schaden ertragen wird; grosse Mengen angewandt, entweder ausgebrochen werden, ohne den Organismus weiter zu schädigen, oder aber nicht ausgebrochen werden und dann in Folge des theilweisen Ueberganges des Cyclamin in's Blut die bekannten Vergiftungserscheinungen und den Tod herbeiführen.

Das eben gesagte bezieht sich jedoch nur auf Thiere mit intactem Verdauungstractus.

Wie es sich damit verhält bei Thieren, welche lädirte Magendarmschleimhaut haben, darüber habe ich keine Erfahrung, muss aber betonen, dass verletzte Stellen der Magendarmschleimhaut einen direkten Uebergang des Cyclamin ins Blut möglich machen können.

XIV. Folgeerscheinungen der subcutanen Cyclaminbeibringung.

Wird Cyclamin in das Unterhautzellgewebe gebracht, (Vers. XXIX) so bedingt es an der injicirten Stelle heftige Entzündungserscheinungen. Die injicirte Stelle ist äusserst schmerzhaft bei Berührung und die Umgebung derselben ist geröthet.

Nach einigen Tagen tritt bei Thieren mit derber Oberhaut die Bildung von Abscessen auf, welche die Haut im grossen Umkreise unterminiren. Sind dieselben nicht zu ausgedehnt, so erfolgt nach regelrechter Behandlung derselben Heilung.

Eine Cyclaminwirkung auf den Gesammtorganismus ist hierbei nicht zu constatiren.

Bei Thieren mit zarter Oberhaut wie z. B. bei den Vögeln beobachtet man einige Tage nach der Injection an der Applicationsstelle die Bildung von missfarbigen derben Borken, die vom reichlichen Granulationsgewebe eingefasst sind. Dieselben lassen sich nach Ausheilung entfernen mit Hinterlassung einer dem Umfange der Borke entsprechenden Vertiefung im Gewebe.

Auch bei Vögeln konnte bei subcutaner Anwendung des Cyclamin, eine Aufnahme desselben in's Blut nicht wahrgenommen werden.

C. Toxicologischer Theil.

Das Cyclamin ist ein heftig wirkendes Gift, welches in genügender Quantität in die Blutbahn gelangt, unbedingt den Tod des Thieres durch Erstickung in Folge von Herzlähmung zur Folge hat.

1 Mgrm. pro Kil. in die Vene eines Hundes injicirt (Ver. XXIV) ruft keine Vergiftungserscheinungen hervor.

Nach 1,5 Mgrm. pro Kil. tritt eine vorübergehende Hämoglobinurie ein, ohne dass die übrigen Vergiftungssymptome zu Tage treten. Die Thiere erholen sich nach dieser Dosis vollständig.

Erst 2,3 Mgrm. pro Kil. bewirken vom Blute aus das Auftreten sämmtlicher Vergiftungssymptome. Die Thiere erholen sich nach dieser Gabe nicht mehr, sondern es erfolgt darnach unbedingt der Tod im Laufe von 4—6 Tagen.

Gesteigerte Gaben führen den Tod in, diesen entsprechender, kürzerer Zeit herbei, so dass nach 0,02 grm. Cyclamin pro Kil. der exitus letalis noch während der Injection oder gleich nach der vollendeten Application der ganzen Menge eintritt.

Die hierbei auftretenden Vergiftungserscheinungen sind bereits im pharmacologischen Theil der Arbeit besprochen worden.

Grosse Dosen in den Magen gebracht, scheinen bei Menschen und Thieren, die leicht erbrechen, nicht zur Wir-

kung zu gelangen, da sie grösstentheils ausgebrochen werden und der etwa zurückgebliebene Theil zu gering ist, um bei intacter Schleimhaut nennenswerthe Störungen hervorzurufen.

Wird aber das gereichte Cyclamin nicht ausgebrochen (wie bei Huhn, Taube, Dohle) und ist dasselbe in genügender Quantität vorhanden, so tritt auch bei unverletzter Magendarmschleimhaut ein Uebergang des Cyclamin in's Blut ein, und das Thier stirbt unter allen Zeichen der Cyclaminvergiftung.

Ist die Magendarmschleimhaut hingegen durch geschwürige Processe und drgl. verletzt, so ist es nicht von der Hand zu weisen, dass an diesen Stellen dem Eindringen des Cyclamin Thür und Thor geöffnet sein kann und dann verhältnissmässig geringe Mengen (2—3 Mgrm. pro Kil.) genügend sind, den Tod des Thieres unbedingt herbeizuführen.

Soviel ich mich in der Literatur umgesehen und dieselbe mir zu Gebote stand, ist kein Fall einer Vergiftung von Menschen mit Cyclamin verzeichnet.

D. Therapeutischer Theil.

I. Historisches.

Die Cyclaminknolle ist seit den ältesten Zeiten als Arzneimittel und Gift angewandt worden.

Schon in der orphischen Argonautenfahrt [1]) wird der *Κυκλαμίς* Erwähnung gethan und von derselben erzählt, dass sie der damaligen Herrscherfamilie in Kolchis als Zaubermittel diente, indem dieselbe die Kraft besass, jedes schwangere Weib, welches sie überschritt, um die Frucht ihres Leibes zu bringen, dem Getränke beigemischt Liebe zu erzeugen oder das Gift der Schlangen und Giftkräuter unschädlich zu machen.

Bei Hippokrates findet die Erdscheibe ihre Anwendung bei der Lungenschwindsucht [2]) und bei allen möglichen Uteruskrankheiten [3]). Die Verordnungsweise war eine verschiedene, bald als Weinmaceration innerlich gereicht oder als Waschung, bald in Form von Fomenten.

Bei Theophrastos von Eresos [4]), einem Schüler des Aristoteles findet sich das Cyclamen als Abortivum und als den Kopf reinigendes Mittel verzeichnet.

---

1) Orph. argon. I. 916, 917.

2) Hippocrates, de morb. 2. 476.

3) Hippocrates. de superfoetatione 265, 266; de morb. mul. 2. 658; de natur. mul 565. 566; de morb. mul. 1. 612.

4) Theophrastos von Eresos, Bd. VII. Cap. 9, 4. Bd. IX. Cap. 9, 1 u. 3.

Nach Dioscorides[1]) treibt das Cyclamen, mit Honigwasser genossen, Schleim und Wasser; getrunken oder aufgelegt befördert es die Menses; wenn ein schwangeres Weib über die Wurzel schreitet, erfolgt Abort; angebunden (an die Vaginalportio) beschleunigt das Cyclamen die Geburt; aufgelegt ist es gut gegen Schlangenbiss; ebenso auch bei der Gelbsucht; ferner zur Reinigung des Kopfes; mit Wolle in den After gebracht, führt es ab; um den Nabel eingerieben, wirkt es als Abführmittel und Abortivum; weiter heilt es Hautausschläge, Wunden, Luxationen, Podagra, Fussgeschwüre und Frostbeulen.

Galen[2]) spricht über die Cyclamenknolle folgendermaassen: Die Kraft dieses Arzneimittels ist reinigend, denn sie abstergirt, öffnet, zieht an und zertheilt. Der Saft der Pflanze öffnet die Mündungen der im After befindlichen Gefässe und reizt heftig zum Stuhlgang, wenn Wolle mit dem Saft verbunden in den Mastdarm eingebracht wird. In den Unterleib gerieben macht es Durchfall und tödtet den Foetus. Die Samen wirken auch.

Auch in den Pharmacopöen aller früheren Jahrhunderte findet sich das Cyclamen verzeichnet. So findet es sich z. B. im Braunschweigischen Dispensatorium von 1777, in der Würzburger Pharmacopöe von 1796 und in der Würtembergischen Pharmacopöe von 1798. In Jourdan's Pharmacopoea universalis (Weimar 1829) heisst es: frisch führt sie gelinde ab; Gabe des Pulvers eine Drachme.

Das Onguent d'Arthanita, ein Gemisch aus frischem Cyclamensaft mit ca. 17 anderen Mitteln, unter denen Aloë und Coloquinthen, und ausserdem von der frischen Wurzel

---

1) Dioscorides, medicorum graecorum opera von Dr. C. Kühn Vol. XXV Leipzig 1829 pag. 303.

2) Galen, Bd VII.

20—40 grm. bei Erwachsenen, und 5—6 grm. bei Kindern innerlich wurde noch im Anfange des zweiten Drittheils unseres Jahrhunderts zum Gebrauch empfohlen[1]). Nach Landerer[2]) ist rad. Cyclaminis ein in Constantinopel sehr gerühmtes Mittel gegen Epilepsie. Die Knolle heisst jer somunu und wird in leicht geröstetem Zustande verwandt. Nach den Angaben desselben Autors[3]) wird das Cyclamen im Peloponnes gegen Rheumatismus und Arthritis gebraucht, indem man Scheiben der frischen Knolle auf den leidenden Theil auflegt. Die Haut wird dabei roth, schmerzend und ein pustulöser Ausschlag tritt auf, dem baldige Minderung der Schmerzen folgt.

Boerhave[4]) rechnet das Cyclamen europaeum zu den scharfen Giften, weil dasselbe in der Dosis von 1 bis 1½ Scrupel stark purgirt und Erbrechen erregt. Die aus ihr bereitete Salbe verursacht dieselben Entleerungen, wenn sie um den Nabel eingerieben wird. Sie hat einen scharfen Geschmack.

Bulliard[5]) sagt: die Wurzel dieser Pflanze verursacht oft kalte Schweisse mit Ohrensausen, Schwindel und convulsivischen Bewegungen. Der Kranke entleert Blut durch Erbrechen und Stuhlgang und leidet sehr an starkem Durchfall, auf welchen der Tod folgt.

Auch die Homöopathen[6]) haben Cyclamen in ihren

1) Dictionaire universel de matière médicale par F. J. Merat et A. J. De Lens. Bruxelles 1837. Tome II.

2) Landerer. Ueber Cyclamen europaeum. Buchner's Rep. Bd. 59. 1837. pag. 246.

3) Landerer. Gebrauch von Cyclamen europaeum. Buchner's Rep. 92. 1846. pag. 252.

4) Lehrbuch der Toxicologie von Orfila. Braunschweig 1853.

5) Bulliard, plantes vénéneuses 105.

6) Kurze Uebersicht der Wirkungen homöopathischer Arzeneien von E. Rückert. Leipzig 1834 pag. 277.

Arzeneischatz aufgenommen. Der mit gleichen Theilen Alkohol gemischte Saft wird in der millionfachen Verdünnung angewandt und soll folgende Wirkungen haben: Jucken an verschiedenen Theilen des Körpers, Mattigkeit, Unlust zu sprechen und zu jeder Arbeit; Fieberzufälle mit Frostgefühl; Schwindel, Stumpfheit des Gedächtnisses; Appetitlosigkeit, Aufstossen, Erbrechen; der Stuhl ist dabei breiartig oder auch gar nicht vorhanden.

Doch finden sich schon zu Ende des vorigen Jahrhunderts einzelne Pharmakologen wie z. B. Murray[1]), welcher das Cyclamin als ein obsoletes Mittel, welches von jeher verdächtig war, beschreibt.

Jetzt wird das Cyclamin therapeutisch gar nicht angewandt.

Der ausgepresste Saft der Cyclamenknolle wird vorzüglich in Calabrien dazu benutzt, um Süsswasserfische zu fangen, indem man dabei nach de Luca[3]) folgendes Verfahren einschlägt:

Man zerquetscht zuerst die Knollen und verwandelt sie in einen Teig, den man in einen starken, leinenen Sack bringt; nachdem man den Sack mitten in den Fluss gelegt hat, presst man ihn zur Mittagsstunde, wenn die Hitze gross und der Himmel wolkenlos ist, mit den Füssen, um zu bewirken, dass der Saft heraustrete und sich mit dem Wasser, in welchem man operirt, mische. Zugleich entsteht eine grosse Menge Schaum, der von dem Strome fortgeführt wird; die Fische werden davon bald erreicht und kommen an die Oberfläche, zuerst die kleineren, welche in einer Art Betäubung sich befinden, dann die grösseren, die durch heftige Anstrengungen das Ufer zu erlangen streben, wo

1) Murray, Apparat medicam. II, pag. 25, 26

man sie mit Leichtigkeit auffängt. Am anderen Morgen findet man auf beiden Ufern des Flusses einige todte Fische, die, wenn die Wärme der Atmosphäre gross ist, sehr bald in Fäulniss übergehen.

Für besondere Fälle befestigt man zuweilen am Ende eines Stockes ein kleines leinenes Säckchen, angefüllt mit dem oben benannten Teige und bringt dieses Säckchen in die Höhlungen der Felsen unter dem Wasser. Die Fische sind gezwungen aus ihren Wohnungen herauszugehen und gelangen dann in ein zuvor hergerichtetes Netz.

Schroff[8]) hat, um sich zu überzeugen, wie das Cyclamin auf die Fische wirkt, 0,1 grm. Cyclamin: 30,0 grm. Flusswasser zugesetzt und kleine Schmerlen hineingethan. Anfangs beobachtete er heftige Unruhe der Fische, darauf nach 10 Minuten Mattigkeit derselben.

Sie legen sich auf die Seite, und die anfangs beschleunigte Kiemenbewegung wurde langsamer. Von Zeit zu Zeit ermannten sich die Fische und machten heftige Bewegungen, welche aber nur wenige Secunden dauerten, worauf wieder Ermattung eintrat, welche schliesslich in Tod überging. Die Respiration stand still, während das Herz noch ½ Minute lang schlug [1]).

Neuerdings hat Van Renterghem[9]) auf Grund seiner Versuche an Menschen vorgeschlagen das Cyclamin als Abführmittel in Gebrauch zu ziehen.

Er gibt an die abführende Wirkung erzielt zu haben bei Erwachsenen nach 12—20-maliger Darreichung von 0,02 grm. Cyclamin in halbstündlichen Pausen. Bei einem

1) Die von mir an Fischen und einigen anderen, im Wasser lebenden Thieren mit Cyclamin angestellten Beobachtungen können, da sie noch nicht ganz abgeschlossen sind, an dieser Stelle noch nicht veröffentlicht werden.

4-jährigen Kinde erzielte er dieselbe Wirkung nach 10-maliger Gabe von 5 Mgrm. In keinem dieser Fälle waren die Ausleerungen verknüpft mit dyspeptischen Erscheinungen und Magenbeschwerden.

II. Therapeutischer Nutzen.

Nach dem, was ich von der Wirkung des Cyclamin auf den thierischen Organismus beobachtet und bereits mitgetheilt habe, lässt sich das Cyclamin zu therapeutischen Zwecken nicht verwerthen.

Direkt in das Blut gebracht, ist es ein starkes Gift und tödtet durch Herzlähmung; subcutan angewandt, führt es zu localer eitriger Entzündung; bei innerlicher Darreichung ist entweder überhaupt keine Wirkung nachzuweisen oder es tritt Uebelkeit und Erbrechen ein, ohne dass Störungen im Wohlbefinden des Thieres eintreten. Eine vermehrte Speichelabsonderung und eine abführende Wirkung kommen nicht zur Beobachtung.

Ich habe selbst, wie bereits erwähnt, Cyclaminpillen innerlich genommen, um zu sehen, wie das Cyclamin auf den Menschen wirkt. Ich hatte mir Pillen anfertigen lassen aus Cyclamin und Argilla bestehend; jede Pille enthielt 0,01 grm. Cyclamin.

Von diesen Pillen nahm ich jede halbe Stunde eine Pille, im Laufe des Tages 20 Mal: es trat hiernach keine Abweichung in den normalen Verrichtungen des Organismus ein.

Mit demselben Resultat nahm ich 2 Pillen à 0,01 grm. Cyclamin jede halbe Stunde 10 Mal des Tages.

Darauf nahm ich 3 Pillen à 0,01 Cyclamin jede halbe

Stunde; bei der 8. Dosis trat ein deutliches Wärmegefühl im Magen ein. Ich hörte hier mit der Einnahme auf. Hierauf trat weder vermehrte Speichelsecretiom noch Stuhl ein.

Schroff[8]) hat bei seinen Versuchspersonen bei einmaligen Gaben von 0,05, 0,1 und 0,2 grm. Cyclamin nur die Brechwirkung erzielt. Es wäre dieses also noch die einzige Wirkung des Cyclamin, welche verwerthet werden könnte und zwar ohne Schaden für den Organismus, aber nur bei intacter Magendarmschleimhaut; bei lädirter Magendarmschleimhaut werden solche Gaben ausser der Brechwirkung höchst wahrscheinlich noch sehr ernste Folgen nach sich ziehen.

Ich glaube demnach vor dem Gebrauche des Cyclamin zu therapeutischen Zwecken nur warnen zu müssen.

E. Versuchsprotocolle.

Durchströmungsversuche.

a) An Fröscheu.

Versuch I.

Normalflüssigkeit.

1. Minute	7	Ccm.
2. »	7	»
3. »	7	»

Cyclamin 0,02 : 100.

1. Minute	5	Ccm.
2. »	2	»
3. »	2	»
4. »	1	»

Normalflüssigkeit.

1. Minute	2	Ccm.
2. »	2	»
3. »	2	»
4. »	2	»
5. »	2	»

Versuch II.

Normalflüssigkeit.

1. Minute	24	Ccm.
2. »	24	»
3. »	24	»

Cyclamin 0,01 : 100.

1. Minute	22	Ccm.
2. »	10	»
3. »	10	»
4. »	10	»

Normalflüssigkeit.

1. Minute	12	Ccm.
2. »	12	»
3. »	12	»
4. »	12	»

Versuch III.

Normalflüssigkeit.

1. Minute	8	Ccm.
2. »	8	»
3. »	8	»

Cyclamin 0,02 : 100.

1. Minute	5	Ccm.
2. »	3	»
3. »	2	»

Normalflüssigkeit.

1.	Minute	2 Ccm.
2.	»	2 »
3.	»	2 »
4.	»	2,5 »

Versuch IV.

(mit zerstörtem Rückenmark).

Normalflüssigkeit.

1.	Minute	13 Ccm.
2.	»	13 »
3.	»	13 »

Cyclamin 0,02 : 100.

1.	Minute	2 Ccm.
2.	»	2 »
3.	»	2 »

Normalflüssigkeit.

1.	Minute	2 Ccm.
2.	»	2 »
3.	»	2 »

b) An überlebenden Theilen des Warmblüters.

Versuch V.

Rinderfuss.

Druck 120 Mm.

Normales Blut.

1.	Minute	8 Ccm.
2.	»	8
3.	»	8 »

Cyclamin 0,02 : 120 Blut.

1.	Minute	8 Ccm.
2.	»	6 »
3.	»	6 »
4.	»	6 »

Normales Blut.

1.	Minute	6 Ccm.
2.	»	6 »
3.	Minute	6 Ccm.
4.	»	6 »

Versuch VI.

Rinderfuss.

Normales Blut.

1.	Minute	8 Ccm.
2.	»	8 »
3.	»	8 »

Cyclamin 0,04 : 120 Blut.

1.	Minute	7 Ccm.
2.	»	6 »
3.	»	5 »
4.	»	4 »
5.	»	4 »

Normales Blut.

1.	Minute	4 Ccm.
2.	»	5 »
3.	»	5 »
4.	»	4 »

Versuch VII.

Rinderfuss.

Normales Blut.

1.	Minute	22 Ccm.
2.	»	22 »
3.	»	22 »

Cyclamin 0,04 : 120

Blut.

1.	Minute	18 Ccm.
2.	»	10 »
3.	»	10 »

Normales Blut.

1.	Minute	10 Ccm.
2.	»	10 »
3.	»	10 »

Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Versuch VIII.

Zeit.		Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in Tropfen.
Normales Blut.			
1.	Minute	36	—
2.	»	—	56
3.	»	36	—
4.	»	—	56
Cyclamin 0,02 : 10 Blut.			
5.	Minute	36	—
6.	»	—	0
7.	»	36	—
8.	»	—	0

Versuch IX.

Zeit.		Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Serum in Tropfen.
Serum.			
1.	Minute	44	—
2.	»	—	50
3.	»	44	—
4.	»	—	50
Cyclamin 0,002 : 10 Serum.			
5.	Minute	44	—
6.	»	—	44
10.	»	44	—
11.	»	—	0

Versuch X.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Serum in Tropfen.
	Serum.	
1. Minute	50	—
2. »	—	107
3. »	50	—
4. »	—	107
	Cyclamin 0,0005 : 10 Serum.	
5. Minute	50	—
6. »	—	73
7. »	50	—
8. »	—	73
25. »	46	—
26. »	—	58
30. »	45	—
31. »	—	42
35. »	45	—
36. »	—	22
40. »	35	—
41. »	—	3
45. »	35	—
46. »	—	0
50. »	35	—
51. »	—	0

Versuch XI.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Serum in Tropfen.
	Serum.	
1. Minute	38	—
2. »	—	80
3. »	38	—
4. »	—	80
	Cyclamin 0,0005 : 10 Serum.	
5. Minute	38	—
6. »	—	80
7. »	36	—
8. »	—	60
15. »	33	—
16. »	—	10
20. »	30	—
21. »	—	1
25. »	30	—
26. »	—	0
30. »	30	—
31. »	—	0

Gerinnungsversuche.

Versuch XII.

№	Angewandte Substanz.	Thierspecies.	Menge des angewandten Blutes in Ccm.	Normales Blut.	Menge der hinzugesetzten Substanz.						Die bis zur vollständigen Gerinnung verflossene Zeit in Min.
					α 0,02 Grm.	β 0,01 Grm	γ 5 Mgrm.	δ 2,5 Mgrm.	ε 1 Mgrm.	ζ 0,5 Mgrm.	
1	Cyclamin	Schaf	10	13	16	8	4	4	—	—	
2	Cyclamin	Schaf	10	18	24	9	$4\frac{1}{2}$	4	$2\frac{1}{2}$	2	
3	Cyclamin	Pferd	5	45	120	93	22	17	13	10	
4	Cyclamin	Hund	5	10	—	25	25	9	3	3	
5	Coffeïn	Pferd	5	13	—	—	7	6	6	—	
6	Quillajasäure	Pferd	5	7	—	7	7	7	—	—	

Blutdruckversuch.

Versuch XIII.

Hund von 7500 Grm.. Die rechte Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung. Die Venencanüle in die rechte Fussvene eingebunden.

Zeit.	Menge des injicirten Cyclamin in Mgrm.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration in der Minute.	Bemerkungen.
11h 30″		70	70— 90[1])	18	
11h 35″	60	88	70—100	18	Respiration mühsam.
12h		88	75—100	20	Entleerung eines dunkelviolettroth gefärbten klaren Harnes.
12h 20″		70	80—100	20	
1h		60	85—100	16	
2h		54	78— 93	22	Der Puls am Herzen sehr arhythmisch; meist 2 Schläge nach einander, darauf eine verschieden lange Pause.
4h 30″		54	78— 88	32	88 Schläge. Plötzlich auftretende hochgradige Dyspnoe
4h 45″		36	55— 65	0	von etwa 2 Min. langer Dauer; darauf Tod.

1) Die hier gegebenen Zahlen wurden direct am Manometer abgelesen; sie müssen also zur Verwerthung des Versuches verdoppelt werden.

Subcutane Vergiftung von Fröschen.

Versuch XIV.

Frosch erhält 0,02 grm. Cyclamin subcutan am Rücken.

11^h 15″. Injection. Frosch sehr erregt.

11^h 35″. Das Thier verhält sich ruhig. Respiration unregelmässig, beschleunigt.

11^h 45″. Bauchathmen fehlt.

12^h. Auf tactile Reize führt das Thier nur träge Bewegungen aus. Pulsation des Herzens kaum sichtbar.

12^h 15″. Die Muskeln reagiren auf 120 Mm. R.-A.

12^h 30″. Auf den Rücken gelegt, vermag das Thier nicht sich umzudrehen. Die Muskeln reagiren auf R.-A. 80 Mm.

1^h. Frosch liegt wie todt da. Die Muskeln des Rumpfes reagiren selbst bei übereinander geschobenen Rollen nicht mehr, die der Extremitäten nur sehr wenig.

Section. Herz steht in der Diastole still; von schwarzrother Farbe. Beim Einschneiden entleert sich zum Theil geronnenes, zum Theil flüssiges Blut. Vorhöfe und Venen strotzend mit Blut gefüllt; Arterien leer. Magen und Darm zeigen äusserlich eine röthliche Imbibitionsverfärbung. Schleimhaut derselben ecchymosirt.

Versuch XV.

Frosch erhält 4 Tropfen einer 2 %igen Cyclaminlösung subcutan an der unteren Ansatzstelle des m. gastrocnemius. Der Muskel reagirt vor der Injection auf R.-A. 150 Mm.

11^h 15″. Injection.

11^h 20″. Reaction auf 130 Mm. R.-A. Bei mechanischer Reizung der Haut an der Injectionsstelle äussert das Thier Schmerzen durch reflectorische Bewegung mit dem ganzen Körper.

11^h 35″. Reaction auf 110 Mm. R.-A.

11^h 50″. Reaction auf 70 Mm. R.-A.

12^h. Auch bei übereinander geschobenen Rollen keine Contraction des Muskels in toto; nur die unmittelbar gereizte Stelle zeigt eine schwache fibrilläre Zuckung. Die Nerven, auch Muskeln des Rumpfes reagiren auf 140 Mm. R.-A.

Versuch XVI.

Einem Frosch werden 4 Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung in die Substanz des m. gastrocnemius injicirt. Sehr bald darauf der Muskel röthlich inbibirt. Die Erregbarkeit des Muskels an der Injectionsstelle auf 70 Mm. R.-A.; nach 5 Min. ist dieselbe vollständig geschwunden und der Muskel zeigt auch bei übereinandergeschobenen Rollen keine Contraction.

Versuch XVII.

Ein Frosch erhält

1^h 5″. 0,02 grm. Cyclamin subcutan am Rücken. Grosse Unruhe.

1^h 10″. Das Bauchathmen fehlt.

1^h 20″. Auf mechanische Reizung reagirt das Thier durch Forthüpfen; die Bewegungen sind jedoch träger als sonst.

1^h 30″. Das Thier sitzt ruhig mit nach vorn gebeugtem Rücken. Reflexbewegungen werden noch ausgeführt.

Der Frosch wird gefenstert. Das Herz steht in der Diastole still. Reizt man dasselbe, so macht es einige rhythmische Contractionen und bleibt dann in der Diastole stehen. Dabei bemerkt man, dass das Herz auffallend klein ist und in die Herzhöhle bei der Diastole nur ganz geringe Quantitäten Blut einströmen, die dann in der Systole nur mühsam ausgepresst werden. Bei wiederholter Reizung kehrt dasselbe Bild wieder, bis schliesslich der Herzmuskel auf Reizung sich nicht mehr contrahirt.

Versuch XVIII.

Ein kleiner Frosch erhält nach Freilegung des Herzens

$10^h\ 45''$ 0,02 grm. subcutan am Rücken.

$10^h\ 48''$. Die rhythmischen Contractionen des Herzens werden sehr mühsam. Das Herz verkleinert sich augenscheinlich. Die Contraction der einzelnen Ventrikelabschnitte ungleichmässig. Der Frosch bewegt sich und macht schnappende Bewegungen.

$10^h\ 52''$. Das Bauchathmen fehlt. Das Herz stark verkleinert und füllt sich mit nur wenig Blut. Hierbei sind die Contractionen rhythmisch. Die Vorhöfe arbeiten stark und sind mit Blut prall gefüllt.

11^h Volumszunahme des Herzens während der Diastole kaum wahrzunehmen. Herz klein und blass. Die Diastole ist angedeutet durch eine vorübergehende Tinction des Herzens. Bei der Systole nur stellenweise Contraction des Herzmuskels sichtbar.

$11^h\ 10''$. Herz steht in der Diastole still. Herzmuskel nicht erregbar. Reflexerregbarkeit vorhanden.

Versuch XIX.

Ein Frosch erhält 0,005 grm. Cyclamin subcutan am Rücken. Das Thier anfangs sehr erregt, darauf ruhig mit nach vorn gebeugtem Rücken.

Am Abend des folgenden Tages werden die Bewegungen nach Reizung nur träge ausgeführt. Die Herzpulsation kaum sichtbar. Bauchathmen unregelmässig, beschleunigt, zeitweise vollständig fehlend.

Nach 2 Tagen der Frosch ödematös; reagirt nur schwach. Auf den Rücken gelegt gelingt es ihm nicht sich umzukehren. Die Herzpulsation kaum angedeutet. Spontane Bewegungen werden nicht ausgeführt.

Am 4. Tage der Zustand derselbe. Der Frosch wird getödtet.

Versuch XX.

Einem kleinen Frosch wird ein Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung auf das freigelegte Herz geträufelt.

10h 7′. Instillation.
10h 8′. Bedeutende Verkleinerung des Ventrikels. Puls 40.
10h 10′. Ungleichmässige Contractionen der einzelnen Ventrikelabschnitte. Es tritt keine ergiebige Dilatation und Contraction des Ventrikels ein. In den Ventrikel gelangt immer nur wenig Blut. Der Frosch macht lebhafte Bewegungen mit dem ganzen Körper. Das Herz vergrössert sich dabei. Puls 38.
10h 11′. Volumveränderung des stark verkleinerten Ventrikels kaum wahrnehmbar. Es tritt nur eine geringe Menge Blut in den Ventrikel, Puls 36. Der Frosch bewegt sich heftig. Bauchathmen fehlt.

10h 15′. Der Ventrikel klein, geröthet; verändert sein Volumen nicht mehr und wird durch die Contraction der Vorhöfe mitbewegt, Puls 36. Die Vorhöfe stark angeschwollen und mit Blut prall gefüllt. Reflexerregbarkeit erhalten.

10h 20′. stat. idem. Die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels ergiebt eine vollständige Destruction desselben.

Versuche mit intravenöser Application.

Versuch XXI.

Hündin von 18 Klgrm. Injection von Cyclamin 0,4 Grm. in eine Hautvene des rechten Fusses. Dauer der Injection 3 Minuten. Während derselben beschleunigtes Athmen. Gegen Ende derselben Dyspnoe und Tod. Die sofort nach dem Tode ausgeführte Section ergab: Herz stillstehend, nicht erregbar; beiderseits mit geronnenem Blute von dunkelviolettrother Farbe gefüllt; rechts die Menge doppelt so gross wie links. Endocard beiderseits wie mit einem weissen Flor bedeckt. Die freien Ränder der Atrioventrikularklappen mit einer gelbröthlichen Sulze infiltrirt. Die arteriellen Gefässe leer; die Venen bis in die feinsten Verzweigungen prall gefüllt mit geronnener Blutmasse, welche so fest ist, dass bei Entfernung der Coagula aus dem rechten Vorhof zugleich auch der Inhalt der v. cava inf. im Zusammenhange sich herausziehen lässt. Lungen normal; in den Venen flüssiges Blut; die Arterien leer; den Inhalt der Bronchien bildet gelbröthlich gefärbter Schaum. Milz blutreich, Trabekel-

zeichnung undeutlich, Malpighische Körperchen gross. Nieren blutreich von gleichmässig dunkelrother Farbe. Blase leer. Magen und Darm noch in Bewegung; von rother Imbibitionsverfärbung. Leber gross, blutreich; in den durchschnittenen Gefässen geronnenes Blut.

Versuch XXII.

Katze von 1000 grm. erhält 2 Ccm. des frischen Saftes von Cyclamen europaeum in die rechte Jugularvene. Dauer der Injection 2 Minuten. Während der Injection Tod unter Dyspnoe und Krämpfen.

Die sogleich nach dem Tode ausgeführte Section ergab denselben Befund wie in Vers. XXI.

Versuch XXIII.

Hund von 7900 grm. Injection von 0,06 grm. Cyclamin in eine Hautvene des rechten Fusses um $11^h 30''$. Erschwertes Athmen. $12^h 15''$ Entleerung eines dunkelviolettroth gefärbten, klaren Harnes. Fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper. 2^h die Herzcontractionen arrythmisch. Respiration etwas beschleunigt. $4^h 45''$ Plötzliches Auftreten hochgradiger Dyspnoe von kurzer Dauer, darauf Tod.

Die sogleich nach dem Tode des Thieres vorgenommene Section ergab: Herz gross, rechts entleeren sich ca. 150 Ccm. eines dunkelviolettrothen flüssigen Blutes und nur wenige weiche Gerinsel Extrag corpus gerinnt das Blut sofort; in der linken Herzhälfte ca. 30 Ccm. eines ebenso beschaffenen Blutes wie rechts; das Endocard beiderseits stark getrübt, fast weiss. In der Substanz der Valv. bicuspidalis in einer Reihe dicht neben einander stehende linsengrosse hämorrhagische Heerde von violett-

rother Farbe. Die arteriellen Gefässe leer; die Venen bis in die feinsten Verzweigungen mit flüssigem Blute prall gefüllt. Lungen lufthaltig, hellroth; die Venen mit flüssigem Blute gefüllt, Schleimhaut der Bronchien mit gelbröthlichem Schaum bedeckt; trachea röthlich imbibirt. Milz blutreich; Follikel deutlich, Trabekelzeichnung undeutlich. Nieren gross, blutreich; auf dem Durchschnitt von gleichmässig schwarzrother Farbe; die Grenze zwischen Subs. corticalis und medullaris geschwunden; beide deutlich gestreift (geflammt). Blase enthält ca. 50 Ccm. eines dunkelviolettrothen klaren Harnes; Schleimhaut gefaltet, von röthlicher Imbibitionsverfärbung. Magen klein, Schleimhaut stark in Falten gelegt; auf der Höhe der letzteren neben dunkelrother Imbibitionsverfärbung Ecchymosen. Das Duodenum und Jejunum contrahirt, mit einer chocoladeähnlichen, schmierigen Masse gefüllt, nach deren Entfernung die Schleimhaut stark aufgelockert erscheint; sammtartig, von weissgrauer Farbe und mit Ecchymosen besetzt, die in der Längsrichtung des Darmes in Streifen angeordnet sind. Der Inhalt des Ileum ist heller gefärbt; die Schleimhaut von der eben beschriebenen Beschaffenheit, die Ecchymosirung schwächer. Im Dickdarm geringe Mengen festen Kothes; die Schleimhaut ebenfalls aufgelockert, röthlich imbibirt und Ecchymosen im Rectum Aeusserlich ist der ganze Darm röthlich imbibirt. Leber gross. blutreich; Zeichnung undeutlich.

Versuch XXIV.

Hündin von 6550 grm. Injection von 0,0065 grm Cyclamin (1 Mgrm. pro Kil.) in die rechte Jugularvene.

Das Thier gesund hat guten Appetit. Der Harn zeigt keine Abweichungen vom Normalen.

10 Tage darauf Injection von 0,01 grm. Cyclamin (1,5 Mgrm. pro Kil.) in eine Hautvene des rechten Fusses.

7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelrothgefärbten Harnes; in demselben sind Eiweiss, Cylinder, Zucker und rothe Blutkörperchen nicht nachzuweisen: der filtrirte Harn zeigt spektroskopisch die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobin, welche nach Zusatz von Schwefelammonium in einen breiten Streifen des reducirten Hämoglobin übergehen. Ebenso gelingt der Nachweis von Blutfarbstoff vermittelst der Guajactinctur. Bei der Darstellung der Häminkrystalle erhält man mandel- und wetzsteinartige Gebilde. In dem am folgenden Tage gelassenen Harn kein Hämoglobin, nur geringe Mengen Eiweiss. Das Thier ist ruhiger als sonst, frist jedoch gut. Erbrechen und Kothentleerung nicht beobachtet. Das Thier erholt sich vollständig.

8 Tage darauf Injection von 0,015 grm. Cyclamin (2,3 Mgrm. pro Kil.) in eine Hautvene des linken Fusses.

Das Thier ligt ruhig; frisst ungern und nur wenig. Respiration und Puls zeigen nichts von der Norm Abweichendes. 7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelroth gefärbten Harnes; derselbe zeigt Hämoglobinreaction, kein Eiweiss. An den 3 folgenden Tagen wird hämoglobinhaltiger Harn entleert. Das Thier frisst nichts, zeigt aber grossen Durst; liegt ruhig in seinem Käfige. Aus demselben auf den Fussboden gesetzt, bewegt es sich mit Unlust und setzt sich gleich nieder. Nur selten erfolgt Entleerung festen Kothes. Am 4. Tage nach der Injection trüber eiweisshaltiger Harn, in welchem Hämoglobin nicht mehr nachweisbar ist. Am 5. Tage nach der Injection liegt das Thier wie todt da; ist stark abgemagert, die Augen tief eingesunken; Respiration etwas beschleunigt und

mühsam. Auf den Füssen vermag sich das Thier nicht zu halten und sinkt sofort um; die Bemühungen sich zu erheben, sind erfolglos Grosser Durst. Das in grossen Mengen genossene Wasser wird bald ausgebrochen. Vordem ist Erbrechen nicht beobachtet worden. Am 6. Tage nach der Injection früh am Morgen das Thier todt gefunden. Leichenstarre stark ausgeprägt. Die Augen tief eingesunken. Zahnfleisch und Lippen cyanotisch.

Sectionsbefund: Herz links wie rechts mit einem derben zusammenhängenden Gerinnsel von schwarzrother Farbe ausgefüllt, rechts noch einmal so viel wie links; an den Valv. bicuspidalis und tricuspidalis Zeichen einer frischen Endocarditis; Endocard beiderseits stark getrübt. Arterielle Gefässe leer, die Venen bis in die feinsten Verzweigungen mit geronnenem Blute vollständig ausgefüllt Lungen blassrosa, die Ränder emphysematös; aus den durchschnittenen Gefässen lassen sich derbe Gerinnsel auspressen; in den Bronchien gelbröthlicher Schaum. Trachea und Bronchen frei. Milz dunkelroth; in den Gefässen geronnenes Blut; Zeichnung undeutlich. Niere, auf dem Durchschnitt die Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis nicht scharf; beide dunkelroth gefärbt, die letztere gestreift; in den durchschnittenen Gefässen Blutgerinnsel. Blase röthlich tingirt, contrahirt, leer; Schleimhaut stark gefaltet. Magen klein; Schleimhaut verdickt, stark gefaltet, ödematös; die Falten lassen sich nicht ausgleichen; auf der Höhe derselben ausgedehnte Ecchymosen; an verschiedenen Stellen oberflächliche und tiefere Substanzdefecte; die ganze Schleimhaut mit einer schwarzgrünen Sulze bedeckt. Der Darm contrahirt; Schleimhaut desselben ebenfalls verdickt, ödematös, mit einer gelbrothen schmierigen Masse belegt. Duodenum und Jejunum stark suggilirt; einzelne

oberflächliche und tiefe Substanzdefecte. Im Ileum und Anfangstheile des Dickdarms weniger ausgedehnte, zerstreute Blutaustritte, welche im unteren Theile des letzteren an Umfang zunehmen. Im Rectum fester Koth. Leber gross, blutreich; Läppchenzeichnung undeutlich; Blutgerinnsel in den Gefässen.

Versuch XXV.

Hund von 10,70 Kilgrm. Injection von 0,065 grm. Cyclamin in eine Hautvene des linken Fusses.

Nach der Injection das Thier stiller als vor derselben; mässiger Appetit. Am Tage darauf Hämoglobinurie. Das Thier geniesst nur geringe Quantitäten Milch, die bald nach der Aufnahme ausgebrochen werden. Durst vorhanden. Ruhiges Verhalten.

Am 3. Tage nach der Injection. Der Hund liegt ruhig in seinem Käfige; frisst Nichts; trinkt sehr viel; erbricht im Laufe des Tages mehrmals. Auf den Fussboden gesetzt, lässt er sich nur schwer zum Gehen bewegen; geht er, so schleppt er dabei die Füsse nach. Sein Gang ist taumelnd und erinnert an den eines Betrunkenen.

Am 4. Tage nach der Injection. Der Hund in seinem Käfige ausgestreckt liegend; bewegt sich auf Anrufen nicht. Die Extremitäten steif; lassen nur schwer eine Beugung in den Gelenken zu. Das gebeugte Glied kehrt nur ganz allmälig in die Streckstellung zurück. Mühsames Athmen. Heftige Pulsation im Abdomen. Auf den Fussboden gestellt, vermag das Thier nicht sich aufrecht zu halten: es sinkt um. Hochgradige Dyspnöe. Tod gegen Mittag. Kothentleerung während der ganzen Zeit selten und fest.

Die sofort nach dem Tode des Thieres vorgenommene Section ergab: Herz stillstehend, unerregbar; beiderseits

mit flussigem Blute von violettrother Farbe gefüllt; links weniger als rechts. Endocard stark getrübt. An den Valv. bicuspidalis und tricuspidalis Zeichen einer frischen Endocarditis; ebenso auch an den Aortenklappen. Aorta gelb tingirt, leer. Die Venen mit flüssigem Blute strotzend gefüllt. Lungen lufthaltig, mit stecknadelkopf bis erbsengrossen Ecchymosen besetzt; die Lungenränder emphysematös. Bronchen röthlich imbibirt. Lungenvenen mit flüssigem Blute gefüllt; Arterien leer. Milz, blutreich; Zeichnung undeutlich. Nieren blutreich, gleichmässig dunkelroth gefärbt; Grenze zwischen Subs. medullaris und corticalis undeutlich, die Letztere gestreift. Oesophagus verdickt, ödematös. Magen contrahirt: Schleimhaut in Falten gelegt, dieselben violettroth tingirt; enthält eine schmutzig-röthliche Flüssigkeit, mit schwarzem Bodensatz, welcher der Schleimhaut fest anhaftet. Duodenum äusserlich violettroth; enthält eine schmierige Masse, deren oberflächliche Schichten schwärzlich, die der Schleimhaut anliegenden weissgrau erscheinen. Die Schleimhaut selbst stark gequollen, sammetartig, weissgrau; mit oberflächlichen und tiefen Geschwüren besetzt. Die Submucosa in ihrer ganzen Dicke mit blauschwarzer Sulze infiltrirt. Jejunum mit chocoladeähnlicher Masse gefüllt; Schleimhaut ebenfalls gelockert, ödematös; Substanzdefecte; zahlreiche Hämorrhagien und röthliche Imbibitionsverfärbung. Derselbe Befund, nur weniger stark ausgeprägt im Ileum. Im Dickdarm feste Kothmassen. Schleimhaut gequollen, vereinzelte Ecchymosen. Schleimhaut des Rectum stark gefaltet, mit ausgedehnten Ecchymosen bedeckt; keine Substanzdefecte. Leber gross, blutreich; Zeichnung verwaschen.

Versuche mit stomachaler Application.

Versuch XXVI.

Hund von 8500 grm,

Erhält durch die Mundhöhle mit der Magensonde 0,04 grm. Cyclamin.

Kein Erbrechen. Der Hund ist munter, frisst gut und bleibt gesund. Durchfall nicht vorhanden.

Am anderen Tage wird dem Hunde auf dieselbe Weise 0,06 grm. Cyclamin beigebracht.

Nach 5 Minuten einmaliges Erbrechen. Darnach ist der Hund munter, bellt; frisst von den vorgelegten Speisen. Kein Erbrechen mehr. Durchfall nicht vorhanden.

Einige Tage darauf erhält derselbe Hund vermittelst der Magensonde 5 Mal im Laufe des Tages à 0,02 Grm. Cyclamin. Erbrechen erfolgt nicht. Bei der letzten Verabreichung geräth ein Theil der Cyclaminlösung in die Luftwege. Bald darauf heftige Hustenanfälle. Grosse Prostration. In den folgenden Tagen heftige Hustenanfälle mit Expectoration von röthlich gefärbten zähschleimigen Sputa. In 8 Tagen der Hund vollständig gesund.

Es wird ihm nun 5 Mal des Tages zu 0,04 Grm. Cyclamin in den Magen applicirt. Nach der 4. und 5. Gabe erfolgt Erbrechen.

Am folgenden Morgen der Hund ganz munter. Wiederholung des Versuches wie am vorhergegangenen Tage mit demselben Erfolg. Dabei frisst das Thier sofort nach dem Erbrechen. Der Harn normal. Durchfälle nicht vorhanden.

Die am nächstfolgenden Tage vorgenommene 9malige

Verabreichung von 0,02 Grm. Cyclamin jede halbe Stunde ist von keinen Erscheinungen begleitet und das Thier nach derselben vollständig gesund.

Auch die Dosis von 0,03 Grm. Cyclamin 8 Mal im Laufe des Tages gegeben, ruft absolut keine Veränderung in dem Befinden des Hundes hervor.

In den nun darauffolgenden Tagen wird dem Hunde in gesteigerter Dosis 0,2 Grm. 0,4 Grm. und 0,8 Grm. Cyclamin in den Magen gebracht. Jedes Mal trat einige Minuten nach der Application mehrmaliges heftiges Erbrechen ein. Der Hund wurde darauf etwas ruhiger, jedoch nach einer halben Stunde frass er von den ihm vorgelegten Speisen und war ebenso munter wie zuvor. Keine Alteration in der Harn- und Kothabsonderung.

Versuch XXVII.

Taube von 130 Grm. zeigte nach Gaben von 0,01 Grm. Cyclamin in Pillen 10 Mal und 15 Mal des Tages gereicht keine Vergiftungserscheinungen. Dieselbe Taube erhält

9^h $45'$. 0,2 Grm. Cyclamin in Lösung mit der Pipette durch die Mundhöhle in den Kropf.

11^h. Sie sitzt ruhig; frisst Nichts. Auf den Tisch gesetzt verliert sie leicht das Gleichgewicht und stützt sich mit dem Schwanze.

12^h. Sie liegt auf dem Bauche und vermag nicht mehr aufrecht zu stehen. Auf den Rücken gelegt, bleibt sie auf demselben ruhig liegen; die Bemühungen sich umzudrehen sind fruchtlos. Mit dem Kopfe werden normale Bewegungen ausgeführt. Die Extremitäten an den Leib angezogen. Werden dieselben gestreckt, so gehen sie nur ganz

allmälig in die Flexionsstellung zurück. Respiration mühsam und beschleunigt.

12^h 10″. Hochgradige Dyspnoe und Krämpfe.

12^h 13″. Tod.

Die sogleich nach dem Tode ausgeführte Section ergab Folgendes: Herz stillstehend, nicht erregbar; der linke Ventrikel contrahirt, nur wenig flüssiges Blut in demselben. Der rechte Ventrikel sowie der rechte Vorhof und die grossen Venen strotzend mit dickflüssigem Blute, welches ausserhalb der Blutgefässe sofort gerinnt, gefüllt. Endocard stark getrübt. Valv. bicuspidalis mit röthlicher Sulze infiltrirt. An den Lungen keine Abweichung von der Norm. Oesophagus röthlich imbibirt, mit Ecchymosen besetzt. Der Kropf stark gefaltet, ecchymosirt; grauweiss verfärbt. Darm zeigt äusserlich röthliche Imbibitionsverfärbung und starke Füllung der Mesenterialgefässe. Den Inhalt bildet eine flüssige, zum Theil breiige gelbgrünliche Masse. Die Schleimhaut aufgelockert, verdickt, durchweg mit Ecchymosen besetzt; besonders stark sind dieselben im Duodenum und Jejunum und im Dickdarm, schwächer im Ileum. Leichenstarre schon während der Section stark ausgeprägt.

Versuch XXVIII.

Nachdem eine Dohle von 150 grm., welcher mit der Pipette durch die Mundhöhe 0,1 grm. Cyclamin in Lösung beigebracht worden, keine Vergiftungserscheinungen dargeboten hatte, wurde ihr am folgenden Morgen

9^h 40″. 0.2 grm. Cyclamin auf die erwähnte Weise applicirt.

12h Tod unter denselben Erscheinungen wie im Versuch XXVII.

Auch die sofort nach dem Tode ausgeführte Section ergab keine Abweichung von dem Befunde des Vers. XXVII.

Versuch XXIX.

Taube von 150 grm. Injection mit der Pravaz'schen Spritze subcutan in der Gegend der Brust an 3 Stellen im Ganzen 0,06 grm. Cyclamin.

Am folgenden Tage die Injectionsstelle grünlich verfärbt, von einer rothen entzündeten Zone umgeben. Bei Berührung schmerzhaft. Die Taube zeigt keine Vergiftungserscheinungen. Nach 5 Tagen an der Injectionsstelle Bildung von festen grünlichen Borken, die von Granulationsgewebe eingefasst sind.

Nach 14 Tagen lassen sich die Borken leicht entfernen und es hinterbleibt eine rothe rinnenartige Vertiefung.

Während dieser ganzen Zeit verhielt sich das Thier wie ein gesundes.

F. Literaturverzeichniss.

1) Saladin. Des feuilles et des tubercules du Cyclamen europeum. Journal. Chim. med. 6. 417.

2) Buchner und Herberger. Repert. Pharm. 37. 36.

3) De Luca. Comt. rend. 44, 723; 47, 295 und 328; 87,! 297; Journal. Pharm. 31, 427; 34, 353; N. Repert. für Pharmacie 6, 326; 8, 58; Chemisches Centralblatt. Leipzig 1878.

4) Th. W. C. Martius. N. Repert. für Pharmacie 8, 388.

5) A. Klinger. Mittheilungen der physik.-med. Societät zu Erlangen 2, 23.*)

6) Hilger und Mutschler. Ueber Cyclamin, Primulin und Primulacamphor. Liebig's Annal. der Chemie 185, 214.

7) Claude Bernard. Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857, pag. 304.

8) C. Schroff. Cyclamin und der Wurzelstock von Cyclamen europaeum L. Zeitschrift Wiener Aerzte 21, 22, 1859.

9) Albert van Renterghem. Compendium de Médicine dosimetrique.

10) Pelikan. Beitrag zur gerichtlichen Medicin. Würzburg 1858. pag. 184 und 185.*)

11) Harnack. Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883. p. 787.

12) Chirone. Il Morgagni 769, 814, 904. 1877.*)

Die mit einem *) bezeichneten Schriften habe ich nicht in den Händen gehabt, da sie in Dorpat nicht aufzufinden waren.

Thesen.

1. Synthesen sind die Aufgabe der Leber.
2. Ohne Sauerstoff ist das Leben möglich.
3. Es giebt keine Indication für die therapeutische Anwendung des Cyclamin.
4. Milchuntersuchung mit Cyclamin ist für forensische Zwecke zu empfehlen.
5. Bei habitueller Obstipation liefert Massage das Beste.
6. Peptonurie hat keine klinische Bedeutung.
7. In den Mädchenschulen ist die Gymnastik als obligatorisches Fach einzuführen.

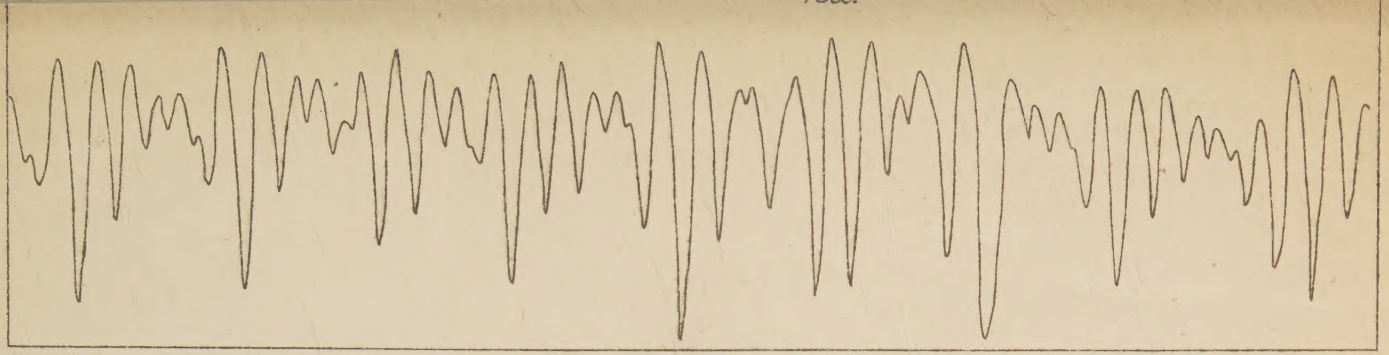


Fig. b.

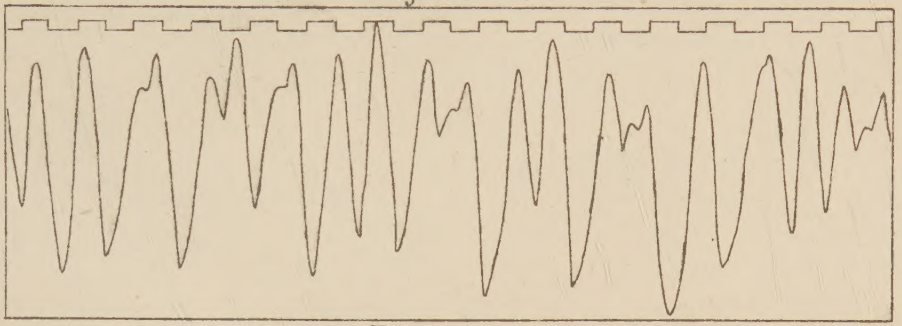
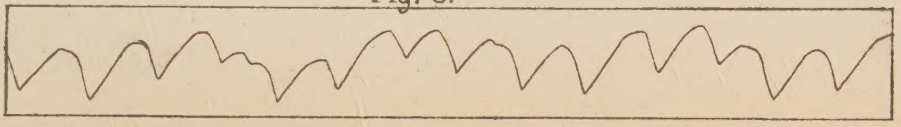


Fig. c.



Lith. v. H. Laakmann, Dorpat.